Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Rapport d'évaluation ERC2010-02

Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium

(also available in English)

Le 17 février 2010

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

SC Pub : 091172

ISBN : 978-1-100-93182-1 (978-1-100-93183-8)
Numéro de catalogue : H113-26/2010-2F H113-26/2010-2F-PDF

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2010

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Décision d'homologation concernant le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium 1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation? 1
Qu'est-ce que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium? 2
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 6
Mesures de réduction des risques 6
Quelles données scientifiques supplémentaires sont demandées? 7
Valeur 8
Autres renseignements 8
Évaluation scientifique 9
1.0 La matière active de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations 9
1.1 Description de la matière active de qualité technique 9
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de ses préparations commerciales 10
1.3 Mode d'emploi 12
1.4 Mode d'action 12
2.0 Méthodes d'analyse 12
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active de qualité technique 12
2.2 Méthode d'analyse des formulations 13
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 13
3.1 Sommaire toxicologique 13
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 19
3.3 Détermination de la dose aiguë de référence 19
3.4 Évaluation des risques professionnels et occasionnels 20
3.4.1 Absorption cutanée 20
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 20
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments 22
4.0 Effets sur l'environnement 22
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 22
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 23
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 23
5.0 Valeur 24
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 24
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 25
5.2 Volet économique 26
5.3 Durabilité 26
5.3.1 Recensement des produits de remplacement 26
5.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée 26
5.3.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, d'une résistance 27
6.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 27

7.0 Sommaire 28
7.1 Santé et sécurité humaines 28
7.2 Risques pour l'environnement 28
7.3 Valeur 29
7.4 Utilisations rejetées 29
8.0 Décision d'homologation 29
Valeur 30
Annexe I Tableaux et figures 33
Tableau 1 Analyse des résidus 33
Tableau 2 Toxicité aiguë de Tolcide PS75 (sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium) 34
Tableau 3 Profil de toxicité de Tolcide PS75 (sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium) 35
Tableau 4 Études de toxicité menées avec l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (un important métabolite du sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium) 42
Tableau 5 Devenir et comportement dans l'environnement 43
Tableau 6 Toxicité pour les espèces non ciblées 45
Tableau 7 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces non ciblées 47
Tableau 8 Autres myxobactéricides pour l'utilisation dans des exploitations de champs pétrolifères 48
Tableau 9 Autres myxobactéricides pour l'utilisation dans l'eau d'installations de traitement de papier 49
Tableau 10 Autres myxobactéricides pour les tours de refroidissement par évaporation 50
Références 53

Aperçu

Décision d'homologation concernant le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, a accordé une homologation conditionnelle pour la vente et l'utilisation du produit de qualité technique Tolcide PS75, contenant du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium comme matière active, et les préparations commerciales suivantes : Tolcide PS200 pour lutter contre la formation de biofilms microbiens dans les exploitations de champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation et Tolcide PS75LT pour lutter contre les biofilms microbiens dans les exploitations de champs pétrolifères.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne posent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Bien que les risques et la valeur se soient avérés acceptables lorsque toutes les mesures de réduction des risques étaient suivies, le demandeur doit fournir d'autres informations scientifiques comme condition d'homologation.

L'aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique contient des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation de Tolcide PS75 et des préparations commerciales Tolcide PS200 et Tolcide PS75LT du point de vue de la santé humaine, de l'environnement et de la valeur.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?

La *Loi sur les produits antiparasitaires* vise principalement à faire en sorte que l'utilisation des produits antiparasitaires n'entraîne pas de risques inacceptables pour la population et l'environnement. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

conformément au mode d'emploi de l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-populations vulnérables chez les humains (par exemple, les enfants) et chez les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus vulnérables aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes associées aux prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium?

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium est un myxobactéricide qui offre une prévention efficace contre les biofilms microbiens dans les eaux de traitement, et ce, pour une vaste gamme de micro-organismes formant des biofilms. Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium agit principalement en augmentant la perméabilité de la membrane externe de l'enveloppe de la cellule microbienne, ce qui entraîne la libération rapide de protéines et d'autres substances cellulaires par les cellules. En outre, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium inhibe le processus de sulfatoréduction dans les bactéries réductrices de sulfate.

Tolcide PS75 est un produit de qualité technique contenant 75 % de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium. Il est utilisé pour fabriquer les préparations commerciales Tolcide PS75LT et Tolcide PS200. Tolcide PS75LT est utilisé pour lutter contre la formation de biofilms microbiens dans les exploitations de champs pétrolifères. Tolcide PS200 est utilisé pour lutter contre la formation de biofilms microbiens dans les exploitations de champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation.

Tolcide PS200 a été proposé pour un emploi dans les installations de traitement de pâtes et papiers. Les travailleurs des installations de traitement de pâtes et papiers peuvent être exposés à la brumisation en aval du site d'application. Le demandeur n'a soumis aucune donnée pour la caractérisation du niveau d'exposition des travailleurs à la brumisation et au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et à ses sous-produits dans les installations de production de pâtes et papiers. Par conséquent, une évaluation du risque pour ce scénario n'a pu être réalisée et l'utilisation dans les installations de traitement de pâtes et papiers n'a pas été acceptée en vue d'une inscription sur l'étiquette de Tolcide PS75LT.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium nuise à la santé si le produit est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

L'exposition au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium peut survenir au moment de manipuler et d'appliquer les produits. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA examine deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées dans l'évaluation des risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus vulnérables (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). L'évaluation du risque est menée pour s'assurer que le niveau d'exposition pour les humains est bien en deçà de la plus faible dose à laquelle des effets sont observés chez des animaux de laboratoire. Pour l'homologation, les seules utilisations considérées comme acceptables sont celles qui entraînent une exposition à des doses bien inférieures aux seuils auxquels aucun effet n'a été causé dans le cadre des essais sur les animaux.

Les études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire visent à déterminer les effets sur la santé pouvant découler de l'exposition à diverses doses d'un produit chimique et à établir la dose n'entraînant aucun effet.

Le produit de qualité technique Tolcide PS75 était hautement toxique lorsqu'il était administré en dose unique par voie orale chez des rats, et il était légèrement toxique lorsqu'il était administré en une seule dose par inhalation. Il causait également de l'irritation oculaire et cutanée chez les animaux. Il est donc considéré comme étant possiblement un sensibilisant cutané. Par conséquent, les énoncés « Avertissement - Poison », « Avertissement - Irritant pour la peau et les yeux » et « Sensibilisant cutané potentiel », ainsi que le symbole composé d'une tête de mort sur deux tibias, sont requis sur l'étiquette. Les préparations commerciales Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 sont considérées comme présentant le même profil de toxicité aiguë que Tolcide PS75 et, par conséquent, les mêmes énoncés et symboles sont requis sur les étiquettes des produits Tolcide PS75LT et Tolcide PS200.

Tolcide PS75 s'est révélé génotoxique dans certaines études, et il a également causé des cancers de l'utérus et de la glande surrénale. Les effets sur la santé observés chez les animaux recevant des doses quotidiennes de Tolcide PS75 pendant de longues périodes comprenaient des effets sur le foie, les poumons, les testicules, l'utérus et la moelle osseuse, ainsi que des déplétions des lymphoïdes de la rate et du thymus. Certains animaux sont décédés quand des doses supérieures de Tolcide PS75 ont été administrées, ou quand Tolcide PS75 était administré pendant de plus longues périodes. Rien n'indique que Tolcide PS75 cause des dommages au système nerveux. Lorsque Tolcide PS75 a été administré à des femelles gravides, des effets sur le fœtus en développement ont été

généralement observés à des concentrations qui étaient aussi toxiques pour les mères, ce qui indique que le fœtus n'est pas plus vulnérable à Tolcide PS75 que l'animal adulte. L'étude évaluant les effets sur la reproduction était associée à certaines limites; par conséquent, l'utilisation de cette étude a été jugée inacceptable pour l'évaluation du risque chez l'humain associé à Tolcide PS75.

Le demandeur n'a pas soumis de données complètes sur la toxicologie pour appuyer Tolcide PS75; par conséquent, la caractérisation des dangers pour cet agent chimique n'a pu être effectuée. Puisque l'exposition a été déterminée comme étant négligeable en fonction de l'emploi du produit dans les tours de refroidissement et les champs pétrolifères, aucune étude additionnelle n'était requise pour effectuer la présente évaluation. Toutefois, pour toute éventuelle extension de l'utilisation, l'ARLA reconsidérera la nécessité d'obtenir les données manquantes.

Résidus dans l'eau potable et la nourriture

Les risques alimentaires associés à la nourriture et à l'eau potable ne sont pas préoccupants.

D'après le profil d'emploi prévu pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, les risques alimentaires associés à la nourriture et à l'eau potable ne sont pas préoccupants.

Risques professionnels associés à la manipulation de Tolcide PS200 et de Tolcide PS75LT

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Tolcide PS200 et Tolcide PS75LT sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, y compris aux mesures de protection prescrites.

Une évaluation qualitative du risque effectuée pour les particuliers manipulant Tolcide PS75LT ou Tolcide PS200 a indiqué que le risque pour les adultes n'est pas préoccupant quand ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Les travailleurs procédant au mélange, au chargement et à l'application de Tolcide PS75LT ou de Tolcide PS200 peuvent entrer en contact direct avec le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium par voie cutanée ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette indiquera que les travailleurs doivent porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures résistant aux produits chimiques, ainsi qu'un appareil respiratoire et des lunettes de sécurité ou un écran facial au moment de mélanger, de charger et d'appliquer Tolcide PS75LT ou Tolcide PS200, ou durant des procédures de nettoyage et de réparation.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium pénètre dans l'environnement?

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium est toxique pour les algues et les invertébrés dulcicoles; par conséquent, l'étiquette doit présenter des instructions visant à protéger ces organismes et à réduire au minimum l'exposition pour l'environnement aquatique.

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium peut pénétrer dans l'environnement après son emploi comme myxobactéricide dans des exploitations de champs pétrolifères et des tours de refroidissement par évaporation. Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium n'est pas persistant dans l'eau et il est rapidement minéralisé en dioxyde de carbone.

On ne s'attend pas à ce que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium soit présent dans l'air. D'après son profil d'emploi, on prévoit qu'une très petite quantité atteindra l'environnement et qu'une fois dans ce dernier, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium se transformera rapidement en dioxyde de carbone; il ne devrait donc pas être persistant. Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium présente un potentiel limité de répartition dans les sédiments ou la matière organique, et il est non persistant dans le milieu aquatique. Dans les conditions d'utilisation réelle, des résidus de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ont été observés sous la limite de détection (0,5 mg m.a./L) au point de rejet dans le cours d'eau. On ne s'attend pas à ce que les résidus de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium entrent dans le sol et, par conséquent, on ne prévoit pas qu'ils seront présents dans l'environnement terrestre.

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium présente un faible risque pour la crevette mysidacé, les poissons, les huîtres et les plantes vasculaires. On s'attend à ce que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ait des effets nocifs sur les daphnies et les chlorophycées d'eau douce. Par conséquent, des instructions précises sur sa toxicité pour les organismes aquatiques et visant à minimiser l'exposition des milieux aquatiques sont fournis sur les étiquettes des produits.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Tolcide PS75LT et de Tolcide PS200?

Tolcide PS75LT lutte contre la formation de biofilms microbiens dans les exploitations de champs pétrolifères. Tolcide PS200 lutte contre les biofilms microbiens dans les tours de refroidissement par évaporation et les exploitations de champs pétrolifères.

Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 offrent une prévention efficace contre les biofilms microbiens dans les eaux de traitement, et ce, pour une vaste gamme de micro-organismes formant des biofilms. Ces produits sont compatibles avec les pratiques actuelles de gestion des biofilms dans les exploitations de champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation. Ces produits représentent un biocide de remplacement pour les eaux de traitement industrielles puisque leur composition chimique est entièrement nouvelle, et ils représentent des biocides de rechange valables dans les industries où la pratique actuelle consiste à alterner régulièrement les myxobactéricides.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur tout pesticide homologué comprend un mode d'emploi spécifique, qui précise notamment quelles mesures de réduction des risques doivent être appliquées pour protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures qu'il est proposé d'inscrire sur les étiquettes de Tolcide PS200 et de Tolcide PS75LT pour réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation sont décrites ci-après.

Principales mesures de réduction des risques

Santé
Pour éviter le contact direct avec Tolcide PS75LT ou Tolcide PS200, le chargement et le transfert est permis uniquement dans un système fermé. En outre, toute personne manipulant ce produit doit porter l'équipement de protection individuelle recommandé sur les étiquettes.

Environnement
Étant donné que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium est toxique pour les algues et les invertébrés dulcicoles, des instructions précises visant à réduire au minimum l'exposition pour l'environnement aquatique sont indiquées sur les étiquettes de produits contenant ce composé.

Quelles données scientifiques supplémentaires sont demandées?

Bien que les risques et la valeur se soient avérés acceptables lorsque toutes les mesures de réduction des risques étaient suivies, le demandeur doit fournir d'autres informations scientifiques comme condition d'homologation. Pour plus de précisions, voir l'évaluation scientifique du présent rapport ou l'Avis aux termes de l'article 12 relatif à ces homologations conditionnelles. Le demandeur doit soumettre ces renseignements dans les délais indiqués ci-dessous.

Chimie

Les études suivantes sont nécessaires pour compléter la base de données sur les propriétés chimiques de ce produit :

- Propriétés oxydantes et réductrices de Tolcide PS75LT.
- Données sur la stabilité à l'entreposage de Tolcide PS200 conservé à la température ambiante pendant un an.

Environnement

- Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons d'eau de surface et d'eau potable non enrichis et enrichis générés par l'analyse du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, ainsi que des données démontrant la linéarité de la méthode de chromatographie d'échange d'ions utilisée pour déterminer la teneur en sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans l'eau de surface et l'eau potable, sont requises pour les méthodes d'analyse des résidus. Cette étude doit être présentée dans l'année suivant cette homologation conditionnelle.
- Mettre au point et valider la méthode d'analyse pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et ses produits de transformation à l'aide de plantes aquatiques et de tissus d'animaux (de préférence des tissus de poissons ou d'oiseaux, mais les tissus de mammifères sont également acceptables). Des études doivent être réalisées avec du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium non marqué et des produits de transformation. Des échantillons de tissus doivent être enrichis avec les composés non marqués, extraits et par la suite analysés. Les données de validation doivent comprendre la précision, l'exactitude, la récupération, la limite de quantification et l'échelle linéaire. Ces études doivent être présentées dans l'année suivant cette homologation conditionnelle.

Valeur

Les études suivantes sont requises pour s'assurer que les plus faibles concentrations efficaces sont utilisées :

- Des études sur le fonctionnement sont requises pour déterminer la fréquence d'application appropriée dans l'injection d'eau du champ pétrolifère et les tours de refroidissement à recirculation par évaporation. (Les études doivent être réalisées et présentées au cours de l'année après que l'homologation conditionnelle ait été accordée.)

Autres renseignements

Comme ces homologations conditionnelles découlent d'une décision sur laquelle le public doit être consulté[3], l'ARLA publiera un document de consultation lorsqu'une décision sera proposée en réponse à une demande visant à convertir l'homologation conditionnelle en homologation complète, ou encore à renouveler l'homologation conditionnelle, selon la première éventualité.

Le public pourra consulter les données d'essai citées dans le présent rapport d'évaluation (soit les données d'essai à l'appui de la décision d'homologation) lorsque, après consultation publique, la décision aura été prise de convertir les homologations conditionnelles en homologations complètes ou de renouveler les homologations conditionnelles. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le Service de renseignements de l'ARLA.

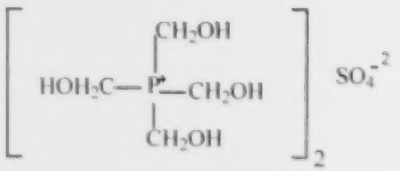
[3] Aux termes du paragraphe 28(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Évaluation scientifique

Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium

1.0 La matière active de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active de qualité technique

Matière active	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium
Fonction	Myxobactéricide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (2:1) (sel)
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium
Numéro CAS	55566-30-8
Formule moléculaire	$C_8H_{24}O_{12}P_2S$
Masse moléculaire	406,3
Formule développée	
Pureté de la matière active de qualité technique	75 % - teneur nominale (limites : 73,0 à 77,0 %)

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de ses préparations commerciales

Matière active de qualité technique : Tolcide PS75

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Liquide incolore
Odeur	Type aldéhyde
Point de fusion	Sans objet
Point ou plage d'ébullition	108,5 °C
Masse volumique	1,392 g/ml
Pression de vapeur à 20 °C	26,7 mm Hg
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$2{,}76 \times 10^{-14}$ atm m^3/mol
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	Aucun maximum d'absorption au-dessus de 300 nm.
Solubilité dans l'eau à 20 °C	Tolcide PS75 est une solution aqueuse. Il est entièrement miscible avec l'eau.
Solubilité dans certains solvants organiques à 20 °C (g/100 ml)	Non déterminé
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe})	log $K_{oe} < 0$
Constante de dissociation (pK_a)	$pK_a = 5{,}18$
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 14 jours à 54 °C Instable avec l'aluminium, le fer et l'étain en poudre

Préparations commerciales : Tolcide PS75LT et Tolcide PS200

Propriété	Résultat	
Préparation commerciale	Tolcide PS75LT	Tolcide PS200
Couleur	Incolore	Clair et incolore
Odeur	Type aldéhyde	Inodore
État physique	Liquide	Liquide
Type de formulation	Solution	Solution
Garantie	75 % - teneur nominale (limites : 73,0 à 77,0 %)	20 % - teneur nominale (limites : 19,4 à 20,6 %)
Matières composantes et description du contenant	Polyéthylène haute densité (PEHD)	PEHD
Densité	1,38	1,0922
pH d'une dispersion aqueuse à 1 %	3,19	3,2
Potentiel oxydant ou réducteur	Pas un agent oxydant ou réducteur; certains effets sur le zinc et le fer. Éclaircissements requis pour les propriétés réductrices de la préparation commerciale.	Le matériau à l'essai présente une capacité réductrice significative.
Stabilité à l'entreposage	Le produit s'est révélé stable à la température ambiante pendant un an.	Non déterminé. Des données sur la stabilité à l'entreposage ont été demandées pour Tolcide PS200.
Explosivité	Ce produit n'est pas explosif. Il s'agit d'une solution aqueuse.	Ce produit n'est pas explosif. Il s'agit d'une solution aqueuse.

1.3 Mode d'emploi

Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 sont des myxobactéricides à large spectre qui sont efficaces contre les bactéries hétérotrophes générales et les bactéries réductrices de sulfate. Ces produits sont utilisés dans l'injection d'eau de champs pétrolifères, où ils sont ajoutés au système d'injection immédiatement avant ou après le dégazeur. Les produits sont généralement utilisés à des concentrations permettant d'assurer un système sans biofilm (tableau 1.3.1).

En plus de son emploi dans les champs pétrolifères, Tolcide PS200 est utilisé dans les tours de refroidissement par évaporation à des concentrations et des fréquences (tableau 1.3.1) permettant d'empêcher la formation de biofilms. Le produit est injecté dans le réseau d'alimentation en eau à un point permettant d'assurer un mélange efficace.

Tableau 1.3.1 Allégations de lutte contre les biofilms microbiens pour Tolcide PS75LT et Tolcide PS200

Site	Dose	Taux d'application/L d'eau de traitement			Fréquence
		mg m.a./L	mg PS75LT/L	mg PS200/L	
Injection d'eau dans le champ pétrolifère	Initiale	Jusqu'à 250	Jusqu'à 330	Jusqu'à 1 250	Pendant 1 à 3 heures
	Entretien	Jusqu'à 40	Jusqu'à 55	Jusqu'à 200	Continuellement
Tours de refroidissement par évaporation	Entretien	19 à 100	–	95 à 500	Jusqu'à 4 fois par jour

1.4 Mode d'action

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium agit principalement en augmentant la perméabilité de la membrane externe de l'enveloppe de la cellule microbienne. Cette perméabilité accrue entraîne la libération rapide par les cellules des protéines et des autres substances cellulaires. De plus, le processus de sulfatoréduction dans les bactéries réductrices de sulfate est inhibé.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active de qualité technique

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et de ses impuretés présentes dans Tolcide PS75 ont été validées et jugées acceptables à des fins de dosage.

2.2 Méthode d'analyse des formulations

La méthode présentée pour l'analyse de la matière active dans les formulations a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Une méthode de chromatographie par échange d'ions est utilisée pour la détermination spécifique du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans l'eau de surface et l'eau potable. La méthode a satisfait aux exigences en matière d'exactitude et de précision aux limites de quantification respectives des méthodes. Les taux de récupération obtenus (70 à 120 %) dans l'eau de surface et l'eau potable sont acceptables. Les méthodes d'analyse des résidus sont résumées au tableau 1 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

L'ARLA a effectué un examen détaillé de la base de données toxicologiques pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (matière active). Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium a été analysé au moyen du produit de qualité technique Tolcide PS75, lequel est une solution aqueuse contenant 75 % de matière active. Les doses signalées ci-dessous ont été corrigées pour la teneur en sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium. Dans le cas de toutes les études menées par voie orale, la substance analysée a été administrée par gavage. Des études réalisées par le National Toxicology Program ont été présentées et satisfont aux exigences sur le plan des données de toxicité chronique/cancérogénicité chez les rongeurs. Ces études ont été menées chez des souris B6C3F1 et des rats Fischer F344, tandis que la majorité des autres études toxicologiques ont été menées chez des rats Sprague-Dawley. Les résultats de plusieurs études de détermination des doses à court terme menées par voie orale étaient inclus dans le rapport du National Toxicology Program présenté. Bien que nombre de ces études de détermination des doses soient considérées comme complémentaires (puisqu'elles ne répondaient pas à toutes les exigences), elles ont été incluses dans le sommaire toxicologique, car collectivement elles fournissent de plus amples renseignements sur la caractérisation des dangers de Tolcide PS75.

L'absorption, le métabolisme et l'excrétion de Tolcide PS75 ont été étudiés chez des rats Sprague-Dawley à l'aide du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium uniformément marqué (^{14}C), administré par gavage en doses uniques de ~ 1 ou 50 mg/kg p.c. L'absorption était rapide (moins de 2 heures), tandis que l'élimination du sang et du plasma était plus lente (demi-vies ≤ 3 et ≤ 8 jours dans le plasma et le sang, respectivement). Il a été noté que certains paramètres pharmacocinétiques étaient modifiés en fonction de la dose. L'absorption était inférieure à la dose élevée comparativement à la faible dose. En outre, les mâles soumis aux doses élevées présentaient une vitesse d'élimination inférieure et une distribution supérieure par rapport aux femelles, tandis qu'aux faibles doses, les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables entre les sexes. Les principales voies d'excrétion comprenaient l'urine (12 à 31 % à 24 heures) et les fèces (4 à 37 % après 24 heures). L'expiration dans l'air a été notée

(jusqu'à 13 % après 2 jours), mais la capture du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium uniformément marqué (^{14}C) par le trappage a été associé à certaines difficultés. Voilà pourquoi il est possible que jusqu'à 30 % du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium uniformément marqué (^{14}C) puisse être réellement expiré dans l'air (d'après une différence de radioactivité d'environ 30 % au cours d'une étude de 7 jours). On a observé peu de rétention dans les tissus (5 %) après 7 jours. Cependant, aucune donnée sur la distribution n'était disponible et, ainsi, aucun tissu cible n'a pu être identifié. Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium a semblé grandement métabolisé. Neuf métabolites ont été détectés dans l'urine, sept d'entre eux étant aussi détectés dans les fèces, tandis qu'aucun composé d'origine n'a été détecté dans l'urine ou les fèces. Le principal métabolite était l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine dans l'urine (environ 10 % de la dose administrée) et les fèces (14 à 24 % de la dose administrée). Les huit autres métablolites n'étaient pas identifiés de façon positive dans les études présentées, ce qui laisse planer une certaine incertitude sur le plan des voies métaboliques. Les auteurs de l'étude ont émis l'hypothèse que du formaldéhyde était libéré à plusieurs étapes le long de la voie métabolique.

Tolcide PS75 entraînait une toxicité aiguë par voie orale, une faible toxicité par voie cutanée et une toxicité modérée par inhalation. Tolcide PS75 était considéré comme étant corrosif pour les yeux. Il était un sensibilisant cutané. Tolcide PS75 était aussi considéré comme étant irritant pour la peau d'après la nécrose des paupières observée au cours de l'étude sur l'irritation oculaire, ainsi que d'après l'irritation observée dans l'étude de toxicité cutanée aiguë, l'étude de sensibilité cutanée (durant la phase d'induction) et l'étude d'irritation de 28 jours.

Les données de toxicité aiguë concernant Tolcide PS75 ont été citées en référence dans le cas des deux préparations commerciales. Par conséquent, les profils de toxicité aiguë de Tolcide PS200 (contenant 20 % de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium) et de Tolcide PS75LT (contenant 75 % de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium) sont équivalents à celui décrit ci-dessus pour Tolcide PS75.

Au cours d'une étude cutanée à court terme (28 jours) menée chez des rats Sprague-Dawley et visant à déterminer les doses, on a observé de l'irritation (légère à grave) et une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire pour toutes les doses mises à l'essai. L'irritation augmentait en gravité au fur et à mesure de l'augmentation de la durée et de la dose. Aux doses de 190 mg/kg p.c./j ou plus de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, les animaux ont été euthanasiés après quatre jours de traitement en raison de la gravité des réactions cutanées observées.

Au cours d'études à court et à long terme par voie orale, le foie a été établi comme étant le principal organe cible de toxicité. Des effets hépatiques ont été observés de manière constante au cours des études à doses répétées chez les rats (Sprague-Dawley et Fischer F344) et les souris, et ces effets ont été notés après $\geq$ 4 semaines d'administration de la dose. Toutefois, il est possible que des effets hépatiques plus subtils n'aient pas été détectés dans les études d'une durée de 2 à 4 semaines puisqu'aucun examen histologique n'a été réalisé. Les principaux résultats ont été une excroissance hépatique et un gain de poids, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes. Au cours de l'étude sur la reproduction portant sur plusieurs générations, une prolifération des canaux cholédoques et une nécrose focale ont aussi été observées dans le foie des animaux de la

génération parentale. Les effets sur le poids corporel n'ont pas été observés de façon constante au cours des études à doses répétées. Dans certaines études à court terme, des diminutions du poids corporel ont été observées à des doses aussi faibles que 5 mg/kg p.c./j (étude de 90 jours par voie orale chez le rat Fischer). Cependant, dans les études à long terme menées sur les souris et les rats Fischer, aucun effet apparent n'a été observé sur le poids corporel à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg p.c./j (dose la plus élevée mise à l'essai). Les signes cliniques de toxicité notés à des doses sublétales après l'administration de doses répétées comprenaient une horripilation, une apparence émaciée, une salivation excessive, de la diarrhée, un pelage rude et une coloration rougeâtre-brunâtre du pelage. Dans les études par voie orale menées chez des rats Fischer et des souris, des tremblements (chez le rat) et une perte de mouvement des pattes arrières (chez les deux espèces) ont été notés dans les études d'une durée de 14 jours aux doses élevées ($\geq$ 100 mg/kg p.c./j), tandis qu'une déplétion des lymphoïdes de la rate et une hyperplasie de la moelle osseuse ont été observées dans l'étude de 90 jours menée chez le rat.

Des études à long terme par voie orale ont été menées chez des souris et des rats Fischer par le National Toxicology Program. Dans ces études, seulement deux doses ont été mises à l'essai (5 et 10 mg/kg p.c./j). Chez les souris, les résultats liés au traitement comprenaient une hyperplasie de la moelle osseuse, une hématopoïèse du foie, une déplétion des lymphoïdes du thymus et une atrophie focale de l'épithélium spermatogène. Chez les rats, une déplétion des lymphoïdes de la rate et du cortex thymique, ainsi qu'une pathologie hépatique ont également été observées. Chez les deux espèces, une dilatation de l'utérus et des effets pulmonaires (congestion ou œdème) ont été notés. Des effets ont été observés à la faible dose dans les deux études sur la toxicité chronique; ainsi, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pu être établie dans l'une ou l'autre des études. Des limites ont été observées dans les deux études, notamment le fait que seulement deux doses ont été mises à l'essai, qu'aucune DSENO n'a pu être établie, que plusieurs paramètre requis n'ont pas été évalués (par exemple, poids des organes et chimie clinique) et qu'un taux de survie significativement moindre a été observé chez les rats mâles. Il est possible que ces limites doivent être reconsidérées dans le cas où une éventuelle expansion du profil d'emploi du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium comprend des scénarios d'exposition chronique.

Des décès reliés au traitement ont été observés dans le cadre de plusieurs études à doses répétées de courte et de longue durée. Au cours de l'étude de 28 jours sur les effets cutanés chez les rats, tous les animaux ayant reçu $\geq$ 190 mg/kg p.c./j ont dû être euthanasiés en raison d'une irritation grave au point d'analyse (après 4 jours de traitement). Au cours des études de 14 jours menées chez le rat et la souris, des décès ont été observés aux doses $\geq$ 100 mg/kg p.c./j, tandis que lors d'une étude de 28 jours par voie orale, tous les rats ayant reçu 45 mg/kg p.c./j de la substance analysée ont été tués *in extremis* après 20 à 22 jours de traitement. Dans les études de 90 jours menées chez des souris et des rats Fischer, des décès ont été observés avec les doses $\geq$ 40 et 60 mg/kg p.c./j, respectivement. Des décès sont survenus chez les mères au cours des deux études de détermination des doses portant sur la toxicité pour le développement aux doses de 60 mg/kg p.c./j (lapin) et 68 mg/kg p.c./j (rat). Au cours de l'étude sur la reproduction portant sur plusieurs générations, des décès liés au traitement sont survenus avec la dose de 12 mg/kg p.c./j chez les femelles de la génération P (trois de ces décès étant associés à une dystocie) et chez les

animaux de la génération F_1 des deux sexes (durant la phase précédant l'accouplement). Dans les études sur la toxicité chronique du National Toxicology Program, une diminution du taux de survie a été observée chez les rats mâles soumis aux doses de 5 et 10 mg/kg p.c./j.

Des lésions néoplasiques reliées au traitement ont été notées au cours des études sur la toxicité chronique menées chez le rat et la souris. Chez les rats et les souris femelles, on a observé une incidence accrue de polypes du stroma endométrial avec la dose élevée (10 mg/kg p.c./j). Chez les souris mâles, on a observé une incidence accrue de phéochromocytomes surrénaliens avec la dose élevée, ainsi qu'une augmentation de l'hyperplasie de la médullosurrénale, qui est connue pour être difficile à distinguer des lésions néoplasiques (c'est-à-dire phéochromocytome) au cours de l'examen histopathologique (Greaves *et al.*, 1990, tel que cité par Smith, 2006). Ces études indiquent que Tolcide PS75 présente un potentiel carcinogène.

Des études portant sur la génotoxicité ont été réalisées pour évaluer la mutagénicité et la génotoxicité de Tolcide PS75. Dans plusieurs de ces études, les lignes directrices n'étaient pas toutes respectées et, par conséquent, certaines études ont été considérées comme étant complémentaires. Aucune preuve de mutagénicité n'a été observée *in vitro* avec le test de mutations bactériennes d'Ames ou le test de synthèse non programmée d'ADN avec des hépatocytes de rat. Cependant, les souches utilisées pour détecter les agents de couplage n'étaient pas incluses dans l'étude Ames présentée, et le test de synthèse non programmée d'ADN a été considéré inacceptable en raison de plusieurs lacunes (incluant une taille d'échantillons insuffisante et des contrôles positifs inadéquats). Dans les conditions d'un essai *in vitro* de mutation génique dans des cellules de mammifères (cultures de cellules de lymphomes de souris L5178Y TK±), Tolcide PS75 a été considéré comme étant mutagène. Les évaluations de la distribution de la taille de la colonie dans le cadre de l'essai de mutation génétique dans des cellules de mammifères ont révélé que les colonies étaient principalement plus petites comparativement aux groupes de contrôles négatifs, ce qui indique que Tolcide PS75 peut induire des aberrations chromosomiques majeures plutôt que des mutations ponctuelles. Ce résultat était cohérent avec les résultats positifs observés dans l'essai chromosomique *in vitro* réalisé avec des cellules d'ovaire de hamster chinois. Dans le cadre d'une étude *in vivo*, Tolcide PS75 n'a pas induit de micronoyaux chez la souris lors de l'essai de formation de micronoyaux. Une étude dominante sur la mortalité a été présentée. Cette étude a été considérée comme complémentaire puisque le schéma posologique standard n'a pas été respecté. De plus, les résultats ont été considérés non concluants puisqu'une hausse des échecs après nidation a été observée deux semaines après l'administration de la dose (à raison de 15 mg/kg p.c./j, la plus forte dose mise à l'essai), mais pas une semaine après l'administration de la dose. En se basant sur les données présentées, qui comprennent des résultats positifs pour les aberrations chromosomiques, et sur les limites de plusieurs études dans lesquelles des résultats négatifs ont été observés, Tolcide PS75 a été considéré comme ayant un potentiel génotoxique.

À la lumière des données probantes sur le plan de la cancérogénicité obtenues dans les épreuves biologiques réalisées chez des animaux et des résultats positifs observés dans les essais de génotoxicité, il serait approprié d'utiliser une approche d'extrapolation linéaire à faible dose pour l'évaluation du risque de cancer.

Aucune étude portant sur la neurotoxicité n'a été présentée par le demandeur en appui à cette base de données toxicologiques. Cependant, dans l'étude de 90 jours sur la toxicité par voie orale menée chez des rats Sprague-Dawley, une évaluation neurologique a été réalisée chez tous les animaux avant le début du traitement ainsi que chez les animaux témoins et les groupe recevant les doses élevées durant les semaines 5 et 13. Cette analyse neurologique n'a révélé aucun effet relié au traitement. Certains résultats, qui peuvent être considérés comme étant indicateurs d'une neurotoxicité, ont été notés dans les études de 14 jours menées par le National Toxicology Program. Ces résultats comprennent des tremblements, notés chez des rats Fischer, et des cas de paralysie des pattes arrières, observés chez des rats et des souris. Cependant, puisque ces résultats ont été observés à des doses létales (≥ 100 mg/kg p.c./j), ils reflétaient probablement davantage des cas de toxicité systémique grave; c'est pourquoi on ne considère pas qu'ils représentent une préoccupation sur le plan du potentiel neurotoxique.

La toxicité sur le plan du développement a été étudiée chez les rats (Sprague-Dawley) et les lapins. Chez ces deux espèces, certaines données probantes indiquaient des effets sur le fœtus en développement. Ces effets comprennent des malformations oculaires chez les deux espèces ainsi que des malformations aux membres et au cœur chez les lapins. Des malformations ont été observées chez seulement deux fœtus dans l'étude menée chez le rat, tandis que l'incidence des malformations et des variations était bien plus élevée chez les lapins. Une incidence accrue des variations squelettiques (principalement des côtes dorso-lombaires supplémentaires) a aussi été observée chez des fœtus des deux espèces. Dans l'étude menée chez le lapin, il y avait certaines données probantes indiquant une augmentation liée à la dose pour ce qui est des échecs après nidation. Cependant, ce résultat en tant que tel n'était pas très préoccupant puisque cette augmentation n'était pas statistiquement significative, et l'incidence à toutes les doses était dans les plages de données pour les témoins historiques obtenues au cours des études menées dans le même laboratoire. Chez les rats, des preuves de toxicité maternelle (signes cliniques, ainsi que lésions gastro-intestinales et hépatiques) ont été observées à une dose inférieure par rapport aux effets sur le développement. Chez les lapins, des cas de toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire) ont été observés à la même dose que celle entraînant des effets sur le développement.

La toxicité pour la reproduction a été étudiée au cours d'une étude sur la reproduction portant sur deux générations menée chez des rats Sprague-Dawley IGS. Les effets chez les parents des deux générations comprenaient une légère diminution du poids corporel, des effets hépatiques et des décès. La toxicité hépatique a été démontrée par une augmentation du poids hépatique et des lésions histopathologiques (excroissance et vacuolisation des hépatocytes périportaux chez les deux générations, accompagnées d'une prolifération des canaux cholédoques et d'une nécrose focale chez la génération F_1). Il y avait une hausse de la mortalité chez les femelles de la génération P soumises à des doses élevées (trois décès dans ce groupe associés à une dystocie), tandis que dans la génération F_1, une augmentation de la mortalité a été notée chez les deux sexes à la dose élevée. Dans la génération P, des effets ont aussi été notés dans la glande surrénale (hypertrophie et augmentation du poids) et l'utérus (dilatation). Des effets pulmonaires (pneumonite et pleurite) ont été notés chez les parents de la génération F_1. À la dose élevée (génération P), les résultats indiquant un effet sur le système reproducteur comprenaient la

dystocie observée chez trois femelles, ainsi qu'une possible diminution du nombre d'ovocytes. Chez les animaux de la génération parentale, un niveau sans effet sur le plan de la toxicité systémique a été établi à la plus faible dose mise à l'essai (0,78 mg/kg p.c./j).

Un nombre plus élevé que la normale de descendants morts a été noté dans le groupe témoin de la première génération de l'étude sur la reproduction. Les renseignements présentés par le demandeur ont fourni des données probantes selon lesquelles ces décès pourraient avoir été reliés à la sensibilité alimentaire d'une lignée particulière. Cependant, il est possible que cette incidence de base élevée de décès ait entraîné une confusion sur le plan de l'interprétation des résultats de l'étude. En plus de ces données confusionnelles sur les décès chez les sujets témoins, certains des résultats signalés étaient associée à des renseignements contradictoires, ce qui explique la faible confiance à l'égard des résultats de l'étude pour la reproduction et la viabilité de la descendance. Indépendamment de l'incidence inhabituelle de décès chez les nouveau-nés, une augmentation apparente de la mortalité chez les nouveau-nés a été notée particulièrement avant le premier jour postnatal dans le groupe soumis à la dose élevée (accompagnée d'une diminution de l'indice de naissances vivantes, du nombre moyen de naissances par portée et du poids moyen de la portée). En raison des méthodes utilisées dans l'étude, il n'a pas été possible de distinguer si ces mortalités étaient en fait des mortinaissances ou si ces décès sont survenus après l'accouchement. Ces effets liés à la descendance, combinés à la dystocie et à la possible diminution du nombre d'ovocytes chez les animaux de la génération parentale, indiquent qu'il y avait un effet sur l'adaptation du système de reproduction et la viabilité des descendants chez les animaux de la première génération soumis à la dose élevée. Dans la deuxième génération, l'incidence de base des décès chez les nouveau-nés se situait davantage dans les plages attendues; cependant, il y avait un nombre accru de décès avant le premier jour postnatal à toutes les doses comparativement aux animaux témoins. Bien que ces augmentations n'aient pas suivi une tendance dose-effet, elles ne peuvent pas être rejetées en raison des problèmes associés à la qualité des données et elles sont prises en considération pour signaler les préoccupations quant à de possibles effets sur la reproduction et la descendance. Les préoccupations liées aux effets sur la reproduction et la descendance ont été accrues par d'autres effets notés chez les fœtus en développement dans la base de données de Tolcide PS75. Ces effets comprenaient des malformations et des variations chez les rats et les lapins, et ils semblaient indiquer une hausse des échecs après nidation dans l'étude portant sur la toxicité sur le plan du développement chez le lapin et dans l'étude dominante sur la mortalité. Globalement, les limites et les incertitudes établies dans l'étude sur la reproduction remettent en question la validité de l'étude, et, par conséquent, l'étude a été jugée inacceptable.

On note qu'il y a un potentiel d'exposition au formaldéhyde avec l'emploi de produits à base de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium. Le formaldéhyde est présent sous forme d'impureté dans le produit de qualité technique Tolcide PS75 et les préparations commerciales connexes. En outre, il y a une possibilité que du formaldéhyde soit libéré en tant que produit de dégradation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium.

Plusieurs études ont été menées avec l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine, un important métabolite du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium chez les mammifères, et une dégradation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium en milieu aquatique. L'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine s'est révélé de faible toxicité aiguë par voie orale. Dans une

étude de 28 jours sur les effets cutanés, des signes d'irritation cutanée ont été notés à la plus faible dose mise à l'essai (300 mg/kg p.c./j), l'incidence ou la gravité de ces signes augmentant au fur et à mesure que la dose augmentait. Des preuves de toxicité systémique ont été notées avec la plus forte dose mise à l'essai (1 000 mg/kg p.c./j) et elles comprenaient des effets sur les paramètres de chimie clinique et sur la glande surrénale. Plusieurs études sur la génotoxicité ont été menées, notamment un essai de mutation génique mené sur des cellules bactériennes et des essais *in vitro* portant sur les mutations génétiques chez des cellules de bactéries ou de mammifères, ainsi que des analyses des aberrations chromosomiques chez des cellules de mammifères. Les résultats de tous ces essais se sont révélés négatifs; cependant, il faut noter que l'essai sur les mutations génétiques bactériennes a été considéré inacceptable pour plusieurs des souches de bactéries qui ont été analysées, et les résultats ne peuvent donc pas être considérés comme concluants pour ces souches. De plus, cet essai ne comprenait pas les souches détectant les agents de couplage, et donc les résultats de ce test n'éliminent pas la possibilité que l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine puisse causer des mutations croisées.

Une étude portant sur la mutation génétique bactérienne a aussi été menée avec un lixiviat de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, qui contenait un mélange de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, d'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine et d'autres résidus. Les résultats ont été négatifs pour cet essai, ce qui indique que ce mélange n'induit pas de mutations dans les cellules bactériennes analysées; cependant, l'essai a été considéré inacceptable pour trois des cinq souches mises à l'essai, et donc les résultats demeurent non concluants pour ces souches. Comme dans le cas des autres études présentées par le demandeur et portant sur les mutations génétiques bactériennes, aucune souche bactérienne utilisée pour détecter les agents de couplage n'a été incluse dans l'essai. Par conséquent, la possibilité que ce mélange puisse induire des mutations croisées ne peut pas être éliminée sur la base de l'essai présenté.

Les résultats des essais sur les effets aigus et chroniques menés sur des animaux de laboratoire avec le produit de qualité technique Tolcide PS75 et les préparations commerciales Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 sont résumés dans le tableau 2 et le tableau 3 de l'annexe I.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

Il n'est pas nécessaire de déterminer la dose journalière admissible, puisque les utilisations proposées pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ne sont pas des utilisations alimentaires directes.

3.3 Détermination de la dose aiguë de référence

Il n'est pas nécessaire de déterminer la dose aiguë de référence, puisque les utilisations proposées pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ne sont pas des utilisations alimentaires directes.

3.4 Évaluation des risques professionnels et occasionnels

L'exposition professionnelle aux préparations commerciales Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 surviendra principalement par voie cutanée et par inhalation. Ce scénario d'exposition est caractérisé comme étant intermittent mais de longue durée. La base de données toxicologiques n'a pas été considérée adéquate pour caractériser complètement les risques potentiels posés par l'utilisation de Tolcide PS75LT et de Tolcide PS200.

Étant donné que l'utilisation de Tolcide PS75LT ou de Tolcide PS200 dans les tours de refroidissement par évaporation et les exploitations de champs pétrolifères est limitée aux systèmes fermés de chargement et de transfert dans lesquels l'exposition professionnelle (manipulation et après traitement) est établie comme étant négligeable, les paramètres toxicologiques n'étaient pas requis.

Tolcide PS200 a été proposé pour un emploi dans les installations de traitement de pâtes et papiers. Les travailleurs des installations de traitement de pâtes et papiers peuvent être exposés à la brumisation en aval du site d'application. Le demandeur n'a soumis aucune donnée pour la caractérisation du niveau d'exposition des travailleurs à la brumisation et au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et à ses sous-produits dans les installations de production de pâtes et papiers. Par conséquent, une évaluation du risque pour ce scénario n'a pu être réalisée et l'utilisation dans les installations de traitement de pâtes et papiers n'a pas été acceptée en vue d'être inscrite sur l'étiquette de Tolcide PS75LT.

3.4.1 Absorption cutanée

Une étude *in vivo* sur l'absorption cutanée menée chez des rats a été présentée par le demandeur. Une estimation de l'absorption cutanée a été déterminée d'après les résultats obtenus chez les groupes soumis à une faible dose (1,05 mg/cm^2) puisque le pourcentage d'absorption cutanée était le plus élevé à cette dose. Une valeur d'absorption cutanée de 10 % est recommandée en fonction de la dose totale absorbée la plus élevée observée 24 heures après le traitement (9,13 % de la dose administrée) et incluant la quantité maximale mesurée dans l'air expiré 96 heures après le traitement (0,82 %). Cette valeur est considérée conservatrice puisqu'elle inclut une partie importante de résidus liés à la peau (5,88 %).

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Pour les personnes manipulant le produit, on prévoit que l'exposition sera limitée puisque les préparations commerciales seront utilisées dans des systèmes fermés de libération dans les champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation. Une exposition peut survenir durant le changement de barils ou de gros contenants, mais cette activité est très brève et est considérée, dans la présente évaluation, comme ayant lieu une ou deux fois par semaine tout au long de l'année. Par conséquent, la durée de cette exposition est considérée comme étant intermittente et à long terme.

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application

Il existe un potentiel d'exposition pour les travailleurs procédant au mélange, au chargement et à l'application des solutions Tolcide PS75LT et Tolcide PS200. Pour réduire une telle exposition, un énoncé limitant l'utilisation de ces préparations commerciales à des systèmes fermés de chargement et de transfert (raccordement à sec) doit être indiqué sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette des solutions Tolcide PS75LT et Tolcide PS200. Cette exigence devrait faire en sorte que l'exposition des travailleurs procédant au mélange, au chargement et à l'application des solutions Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 sera négligeable. Par conséquent, aucune évaluation du risque pour les travailleurs manipulant ces produits n'était requise.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition des travailleurs après le traitement et des risques connexes

Une exposition après le traitement est possible pour les préposés à la manipulation de produits secondaires, c'est-à-dire les travailleurs pouvant être exposés aux eaux traitées dans les différentes installations, et pour les préposés à la manipulation de produits de consommation, c'est-à-dire les personnes exposées en manipulant des matériaux traités. En se fondant sur l'information fournie par le demandeur en vue de caractériser les expositions après le traitement au moyen de la description de l'utilisation et de deux études sur les résidus après le traitement, il existe un potentiel d'exposition pour les travailleurs entrant dans des aires où de l'eau traitée avec les solutions Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 est manipulée.

3.4.2.2.1 Exposition des travailleurs aux produits secondaires

L'exposition au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et à ses sous-produits peut survenir chez les travailleurs pouvant entrer en contact avec des solutions traitées. Les sites de travail des champs pétrolifères sont assujettis à la législation en matière d'hygiène et de sécurité du travail, et il est possible de réduire adéquatement le risque d'exposition grâce aux pratiques existantes en matière d'hygiène industrielle pour les travailleurs du secteur pétrolier. Le potentiel d'exposition à la dérive provenant de tours de refroidissement par évaporation ayant été traitées est considéré comme négligeable puisque les travailleurs n'ont aucune tâche régulière prévue dans la zone des tours de refroidissement par évaporation.

3.4.2.2.2 Exposition occasionnelle

Il y a un risque négligeable d'exposition occasionnelle à Tolcide PS75LT ou à Tolcide PS200, ainsi qu'au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et à ses sous-produits, en raison de la nature industrielle de l'utilisation de ces produits.

3.4.3 Exposition des personnes manipulant le produit et risques connexes

Comme aucun produit à usage domestique n'est proposé, aucune évaluation de l'exposition des personnes manipulant le produit en milieu résidentiel n'a été effectué.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

Étant donné qu'il n'y a aucune utilisation liée aux aliments destinés à une consommation humaine ou animale pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, aucune évaluation du risque alimentaire n'a été réalisée.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium peut atteindre le réseau hydrographique par l'élimination des eaux usées provenant des installations de traitement de papiers et de son utilisation dans les tours de refroidissement par évaporation. Les études sur la biotransformation aérobie et anaérobie dans l'eau et le sol indiquent que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium sera rapidement minéralisé en dioxyde de carbone au moment d'entrer dans l'environnement aquatique, avec des temps de dissipation à 50 % (TD_{50}) dans les milieux aquatiques aérobies et anaérobies d'environ 6 et 5 jours, respectivement. Des quantités mineures d'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine ainsi que d'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine et d'acide bishydroxyméthylphosphonique ont été détectées dans la tranche d'eau analysée dans le cadre des études sur la biotransformation aérobie et anaérobie dans l'eau et le sol, respectivement. D'après l'adsorption faible à modérée du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans les études sur les lots à l'équilibre, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium aurait un potentiel limité de répartition dans les sédiments ou la matière organique dans le milieu aquatique. Bien que les quantités relatives de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et d'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine soient dictées principalement par le pH (le sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium s'hydrolyse dans des conditions alcalines), on ne croit pas que l'hydrolyse contribuera de façon importante à la transformation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans les eaux de surface puisque la vitesse de minéralisation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium en dioxyde de carbone est plus rapide que la vitesse d'hydrolyse du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium. On prévoit que la phototransformation et la volatilisation ne seront pas des voies importantes de transformation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans l'environnement. Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium présente un potentiel limité de répartition dans les sédiments ou la matière organique, et il est non persistant dans le milieu aquatique. Dans des conditions d'utilisation réelle dans le traitement industriel des tours de refroidissement à une concentration initiale de 116 mg de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium/L, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium était sous la limite de détection (0,5 mg/L) au point de rejet dans le cours d'eau.

On ne s'attend pas à ce que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium pénètre dans le sol durant son utilisation en tant que myxobactéricide dans les exploitations de champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation. Par conséquent, on ne s'attend pas à retrouver des résidus de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans l'environnement terrestre.

La pression de vapeur et la constante de la loi d'Henry indiquent que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ne devrait pas se volatiliser dans l'environnement; par conséquent, on ne s'attend pas à retrouver des résidus de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans l'atmosphère et on prévoit qu'il n'y aura pas de transport à grande distance.

Les données sur le devenir et le comportement du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et de ses principaux produits de transformation sont résumées au tableau 5 de l'annexe I.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

Pour estimer le risque d'effets nocifs potentiels chez les espèces non ciblées, on utilise la méthode du quotient. Le quotient de risque est calculé en divisant l'estimation de l'exposition par le critère d'effet toxicologique. On prévoit que le risque sera faible si le quotient de risque obtenu est inférieur à la valeur-seuil de un. Le risque augmente quand le quotient du risque est supérieur à un. Si la valeur-seuil est dépassée suivant le scénario de la pire éventualité réaliste, l'évaluation doit être approfondie afin de déterminer la fréquence prévisible des répercussions dans les conditions observées sur le terrain. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes (comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés et le ruissellement vers des plans d'eau), et on peut tenir compte de différents critères d'effet toxicologique.

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Pour les vertébrés terrestres, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium a causé la mort chez des oiseaux à une concentration de 227 mg m.a./kg de poids corporel quand il était administré par gavage. L'exposition alimentaire à court terme des oiseaux au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium à une concentration de 650 mg m.a./kg d'aliments a causé la mort chez des oiseaux. Aucun signe clinique de toxicité ni d'effet lié au traitement n'a été observé sur le plan du poids corporel ou de la consommation alimentaire chez l'un ou l'autre des oiseaux survivants. Étant donné que l'on ne s'attend pas à ce que l'exposition des organismes terrestres au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium survienne en raison du profil d'emploi, aucune évaluation du risque pour les organismes terrestres n'a été réalisée (voir les données du tableau 7 à l'annexe I).

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

L'évaluation du risque que présente le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium pour les organismes aquatiques est fondée sur des données de toxicité pour cinq espèces d'organismes d'eau douce (une espèce d'invertébré, deux espèces de poisson, une espèce d'algue et une espèce de plante vasculaire) et trois espèces marines ou estuariennes (deux espèces d'invertébrés et une espèce de poisson) (tableau 6, annexe I). Bien que des études sur deux espèces d'organismes d'eau douce (une espèce d'invertébré et un poisson) aient été présentées pour l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine, le principal produit de transformation du sulfate de tétrakis

(hydroxyméthyl) phosphonium, aucune évaluation du risque n'a été effectuée puisqu'on ne s'attend pas à ce que les résidus d'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine se retrouvent dans l'environnement aquatique.

Dans les études évaluant la réponse à une dose aiguë, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium a causé des effets sublétaux à diverses concentrations chez les daphnies, chez la crevette mysidacé, chez toutes les espèces de poissons et chez l'huître (valeurs de la concentration sans effet observé [CSEO] entre 0,72 mg m.a./L et 67,4 mg m.a./L). Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium était toxique pour les plantes vasculaires à des concentrations supérieures à 0,625 mg m.a./L. L'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine n'a pas causé de mortalité ni d'effets sublétaux dans l'étude évaluant la réponse à une dose aiguë chez les daphnies, et il a causé seulement un décès à la plus forte concentration mise à l'essai chez le poisson. Les quotients de risque calculés en fonction des conditions d'utilisation réelle indiquent que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium présente un faible risque pour les daphnies, les poissons dulcicoles et marins, l'huître et l'algue après une exposition aiguë; les quotients de risque sont inférieurs à un (tableau 7, annexe I).

Des effets nocifs (fécondité réduite chez la génération parentale) ont été constatés après une exposition chronique des daphnies au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium à des concentrations supérieures à 32 µg m.a./L. Dans les cas d'exposition aiguë, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium a eu un effet négatif sur la biomasse des chlorophycées d'eau douce à des concentrations de 63 µg m.a./L. Les quotients de risque calculés en fonction des conditions d'utilisation réelle dépassaient la valeur-seuil pour ces organismes (tableau 8, annexe I). Des énoncés doivent être ajoutés à l'étiquette des produits afin d'indiquer la toxicité de ce pesticide pour les organismes aquatiques et de réduire au minimum l'exposition pour l'environnement aquatique.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Le demandeur a présenté les données de huit études de laboratoire. Pour chaque étude, un protocole expérimental approprié a été utilisé, lequel consistait généralement à inoculer de l'eau de traitement synthétique avec divers isolats et à surveiller les effets de différentes concentrations de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium sur les micro-organismes. La croissance de bactéries hétérotrophes générales était déterminée par la turbidité dans le milieu, tandis que la précipitation de sulfure de fer était un indicateur pour les bactéries réductrices de sulfate. Des milieux de culture témoins dans lesquels aucun sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium n'était ajouté étaient utilisés comme référence pour déterminer le degré d'action biocide au fil du temps. Bien que cette méthode de quantification ne soit pas aussi précise que la numération sur plaque, elle s'est révélée reproductible avec une différence ne dépassant pas un log, ce qui était suffisant pour distinguer le taux de décès de l'inoculum de 8 log dans les liquides de traitement simulés. Le demandeur n'a présenté aucune étude sur le fonctionnement. Les études de laboratoire présentées étaient suffisantes pour démontrer l'efficacité des produits. Cependant, des études sur le fonctionnement seront nécessaires pour déterminer les plus faibles concentrations efficaces.

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

5.1.1.1 Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 en tant que myxobactéricides dans les champs pétrolifères

Les données présentées provenant de deux essais en laboratoire ont établi les doses initiales et d'entretien efficaces pour Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 dans l'injection d'eau de champs pétrolifères, telles que résumées dans le tableau 5.1.1.1.1. L'utilisation de ces produits pour traiter les systèmes hautement encrassés n'était pas étayée par suffisamment de données. Les systèmes très encrassés doivent être nettoyés avant le traitement. Des études sur le fonctionnement sont requises pour confirmer que les doses et les fréquences d'application déterminées par les données de laboratoire sont appropriées pour l'utilisation dans les champs pétrolifères.

Tableau 5.1.1.1.1 Allégations de lutte contre les biofilms microbiens pour Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 dans l'injection d'eau de champs pétrolifères

Dose	Dose d'application/L d'eau de traitement			Fréquence
	mg m.a./L	mg PS75LT/L	mg PS200/L	
Initiale	Jusqu'à 250	Jusqu'à 330	Jusqu'à 1 250	Pendant 1 à 3 heures
Entretien	Jusqu'à 40	Jusqu'à 55	Jusqu'à 200	Continuellement

5.1.1.2 Tolcide PS200 comme myxobactéricide pour les tours de refroidissement par évaporation

Les données des essais en laboratoire utilisant des cultures bactériennes isolées à partir d'échantillons d'eau de refroidissement en vue de les inoculer dans l'eau stérile de tours de refroidissement ont permis d'établir les concentrations d'entretien efficaces pour Tolcide PS200, telles que résumées dans le tableau 5.1.1.2.1. L'utilisation de ce produit pour traiter les systèmes hautement encrassés n'était pas étayée par suffisamment de données. Les systèmes très encrassés doivent être nettoyés avant le traitement. Des études sur le fonctionnement sont requises pour confirmer que les doses et les fréquences d'application déterminées par les données de laboratoire sont appropriées pour l'utilisation dans les tours de refroidissement.

Tableau 5.1.1.2.1 Allégations de lutte contre les biofilms microbiens pour Tolcide PS200 dans les tours de refroidissement par évaporation

Dose	Dose d'application/L d'eau de traitement		Fréquence
	mg m.a./L	mg PS200/L	
Entretien	19 à 100	95 à 500	Dose injectée jusqu'à 4 fois par jour

5.2 Volet économique

Aucune évaluation économique n'a été réalisée.

5.3 Durabilité

5.3.1 Recensement des produits de remplacement

La disponibilité de Tolcide PS200 et de Tolcide PS75LT représente une matière active additionnelle pour l'utilisation dans la lutte contre les biofilms microbiens. Il existe des méthodes thermiques et mécaniques pour lutter contre la formation de biofilms dans les eaux de traitement industriel, mais ces méthodes ont tendance à être coûteuses et à ne pas toujours être efficaces ni compatibles avec le traitement.

La formation des biofilms dommageables est due à divers microorganismes et se produit dans une foule de conditions différentes. De plus, certains biocides peuvent être chimiquement incompatibles avec certains traitements industriels ou avec d'autres agents chimiques. Pour cette raison, il est important d'avoir accès à un certain nombre de biocides différents. Il y a actuellement environ 300 myxobactéricides homologués au Canada pour l'utilisation dans les tours de refroidissement par évaporation et les systèmes d'injection d'eau de champs pétrolifères. Ces produits sont habituellement des biocides à large spectre fondés sur un certain nombre de matières actives différentes, les modes d'action allant de composés oxydants à des surfactants entraînant la rupture de la membrane cellulaire.

Les principales options disponibles pour la lutte contre les biofilms microbiens dans les exploitations de champs pétrolifères, le traitement de pâtes et papiers et les tours de refroidissement par évaporation sont résumées dans le tableau 8, le tableau 9 et le tableau 10 de l'annexe I.

5.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée

Tolcide PS200 et Tolcide PS75LT offrent un nouveau biocide à large spectre à la gamme de myxobactéricides actuellement homologués. En général, ils sont compatibles avec les liquides de traitement aqueux industriels, mais ils peuvent être incompatibles avec des additifs chimiques utilisés dans certaines opérations précises. Par exemple, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium est connu pour être incompatible avec le 2-mercaptobenzothiazole, un inhibiteur de corrosion utilisé dans certains liquides de traitements industriels.

5.3.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, d'une résistance

De par leur nature même, les microbes qui forment les biofilms ont tendance à être plus résistants aux biocides que les mêmes espèces de microbes à l'état libre. De nombreux myxobactéricides, incluant Tolcide PS200 et Tolcide PS75LT, sont prévus pour tuer les microbes planctoniques dans les liquides de traitements industriels, réduisant ainsi leur nombre et empêchant la formation de biofilms. Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium est un biocide à large spectre dont le mode d'action consiste à rompre les membranes cellulaires. On ne prévoit pas d'acquisition de résistance au sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium à long terme, compte tenu du mode d'action et de la pratique industrielle actuelle consistant à alterner régulièrement les produits myxobactéricides utilisés.

6.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La gestion des substances toxiques est guidée par la Politique de gestion des substances toxiques fédérale, qui recommande une approche préventive et prudente à l'égard de la manipulation de substances qui entrent dans l'environnement et sont susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine ou l'environnement. Afin que les programmes fédéraux soient conformes aux objectifs de la Politique, celle-ci fournit une orientation aux décideurs et établit un cadre scientifique de gestion. L'un des principaux objectifs est l'élimination quasi totale de l'environnement des substances toxiques qui découlent principalement de l'activité humaine et qui sont persistantes et bioaccumulatives. Ces substances sont désignées substances de la voie 1 dans la Politique.

Au cours du processus d'approbation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, l'ARLA a suivi sa directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*. Les substances associées à l'utilisation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ont également été prises en considération, y compris les principaux produits de transformation générés dans l'environnement, les microcontaminants présents dans le produit de qualité technique et les produits de formulation des préparations commerciales, Tolcide PS75LT et Tolcide PS200. Voici les conclusions de l'ARLA :

- Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ne répond pas aux critères de persistance. Sa demi-vie dans l'eau (environ 6 jours) est inférieure aux seuils mentionnés par la Politique de gestion des substances toxiques pour les substances de la voie 1 dans l'eau (> 182 jours). Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium n'est pas bioaccumulable; le log K_{oe} est inférieur à 0, ce qui est inférieur au critère de seuil pour les substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques, soit ≥ 5,0. Puisque le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ne répond pas à tous les critères définissant les substances de la voie 1, le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium n'est pas classé parmi ces dernières.

- Le produit de qualité technique Tolcide PS75 contient du formaldéhyde à raison de 0,085 %. Tolcide PS75 de qualité technique ne contient aucun autre contaminant préoccupant pour la santé ou l'environnement inscrit sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* publiée dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2 641 à 2 643.

- Les préparations commerciales Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 ne contiennent aucun contaminant préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant sur *la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* publiée dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2 641 à 2 643.

Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium donne lieu à l'introduction de substances de la voie 1 dans l'environnement.

7.0 Sommaire

7.1 Santé et sécurité humaines

Les travailleurs procédant au mélange, au chargement et à l'application des solutions Tolcide PS75LT et Tolcide PS200 ainsi que les travailleurs entrant dans les aires traitées dans les champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation ne devraient pas être exposés à des concentrations de sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et de ses sous-produits qui entraîneraient un risque inacceptable si ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Une évaluation des risques pour la santé a été réalisée pour Tolcide PS75LT et Tolcide PS200. L'utilisation de ces produits dans les exploitations de champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation ne devrait pas entraîner un risque inacceptable.

L'utilisation de Tolcide PS200 dans les installations de traitement de pâtes et papiers n'a pas été suffisamment caractérisée. Par conséquent, cette utilisation n'est pas inscrite sur l'étiquette de Tolcide PS200. Des incertitudes/préoccupations persistent quant à la base de données toxicologiques pour cette matière active.

7.2 Risques pour l'environnement

Le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium présente un faible risque pour les poissons, les plantes aquatiques et les invertébrés aquatiques. Toutefois, puisque le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium est un myxobactéricide, on s'attend à ce qu'il ait des effets nocifs sur les algues. Par conséquent, des instructions précises sur sa toxicité pour les organismes aquatiques et des mesures visant à réduire au minimum l'exposition des milieux aquatiques doivent être présentes sur l'étiquette du produit.

7.3 Valeur

Les données présentées pour l'homologation de Tolcide PS200 et de Tolcide PS75LT sont adéquates pour démontrer leur efficacité pour les emplois dans l'injection d'eau de champs pétrolifères et dans les tours de refroidissement par évaporation. Tolcide PS200 et Tolcide PS75LT représentent de nouveaux myxobactéricides chimiques pour la gamme de produits actuellement homologués. Ces produits fourniront aux usagers de nouvelles options dans des industries où la pratique courante consiste à alterner régulièrement les myxobactéricides.

7.4 Utilisations rejetées

L'utilisation proposée de Tolcide PS200 dans les installations de traitement de pâtes et papiers peut entraîner une exposition après le traitement. De plus, l'utilisation de Tolcide PS200 dans les installations de traitement de pâtes et papiers n'a pas été suffisamment caractérisée; par conséquent, cette utilisation n'est pas inscrite sur l'étiquette de Tolcide PS200.

8.0 Décision d'homologation

L'ARLA de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, a accordé une homologation conditionnelle pour la vente et l'utilisation du produit de qualité technique Tolcide PS75 (contenant du sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium comme matière active) et pour les préparations commerciales Tolcide PS200 et Tolcide PS75LT en vue de lutter contre la formation de biofilms dans l'injection d'eau de champs pétrolifères et les tours de refroidissement par évaporation.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne posent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Bien que les risques et la valeur aient été trouvés acceptables lorsque toutes les mesures de réduction des risques sont respectées, ces homologations sont accordées à la condition que le demandeur présente les données scientifiques supplémentaires suivantes. Pour plus de détails, voir l'Avis aux termes de l'article 12 associé à ces homologations conditionnelles.

Chimie

Les études suivantes sont nécessaires pour compléter la base de données sur les propriétés chimiques de ce produit :

- Propriétés oxydantes et réductrices de Tolcide PS75LT.
- Données sur la stabilité à l'entreposage de Tolcide PS200 conservé à la température ambiante pendant un an.

Environnement

- Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons d'eau de surface et d'eau potable non enrichis et enrichis générés par l'analyse du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium ainsi que des données démontrant la linéarité de la méthode de chromatographie d'échange d'ions utilisée pour déterminer la teneur en sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium dans l'eau de surface et l'eau potable sont requises pour les méthodes d'analyse des résidus. Cette étude doit être présentée dans l'année suivant cette homologation conditionnelle.

- Mettre au point et valider la méthode d'analyse pour le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium et ses produits de transformation à l'aide de plantes aquatiques et de tissus d'animaux (de préférence des tissus de poissons ou d'oiseaux, mais des tissus de mammifères sont également acceptables). Des études doivent être réalisées avec du sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium non marqué et des produits de transformation. Des échantillons de tissus doivent être enrichis avec les composés non marqués, extraits et par la suite analysés. Les données de validation doivent comprendre la précision, l'exactitude, la récupération, la limite de quantification et l'échelle linéaire. Ces études doivent être présentées dans l'année suivant cette homologation conditionnelle.

Valeur

Les études suivantes sont requises pour s'assurer que les plus faibles concentrations efficaces sont utilisées :

- Des études sur le fonctionnement sont requises pour déterminer la fréquence d'application appropriée dans l'injection d'eau du champ pétrolifère et les tours de refroidissement à recirculation par évaporation. (Les études doivent être réalisées et présentées au cours de l'année après que l'homologation conditionnelle ait été accordée.)

Nota : Ensuite, l'ARLA publiera un document de consultation lorsqu'une décision sera proposée en réponse à des demandes visant à convertir les homologations conditionnelles en homologations complètes, ou encore à renouveler les homologations conditionnelles, selon la première éventualité.

Liste des abréviations

µg	microgramme
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{25}	concentration efficace pour 25 % de la population
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
CMM	cote moyenne maximale
CO	carbone organique
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
g	gramme
Hg	mercure
j	jour
K_{co}	coefficient de partage carbone organique
K_d	coefficient de partage sol-eau
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
m.a.	matière active
mg	milligramme
ml	millilitre
p.c.	poids corporel
pK_a	constante de dissociation
ppb	partie par milliard
$t_{1/2}$	demi-vie
T_{max}	temps requis pour atteindre une concentration maximale de résidus (dans le sang, le plasma, le sérum)
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
v/v	volume par volume

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Analyte	Type de méthode	Limite de quantification	Référence (numéro de l'ARLA)
Végétale	À soumettre comme condition d'homologation			
Animale	À soumettre comme condition d'homologation			
Sol	Demande d'exemption fondée sur le fait que la substance d'origine et les produits de dégradation ne sont pas absorbés dans le sol et les sédiments. Demande d'exemption acceptée.			783416
Sédiment	Demande d'exemption fondée sur le fait que la substance d'origine et les produits de dégradation ne sont pas absorbés dans le sol et les sédiments. Demande d'exemption acceptée.			783416
Eau	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	Chromatographie par échange d'ions	25 ppb dans l'eau de surface 25 ppb dans l'eau potable	908703

Tableau 2 Toxicité aiguë de Tolcide PS75 (sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium)

Type d'étude	Espèce	Résultat	Commentaire	Référence (numéro de l'ARLA)
Toxicité aiguë de Tolcide PS75				
Orale	Rat (Sprague-Dawley HC/CFY)	DL_{50} (♂) = 622 mg/kg p.c. DL_{50} (♀) = 518 mg/kg p.c. DL_{50} (♂/♀) = 575 mg/kg p.c.	Toxicité **MODÉRÉE**	783376
Orale	Rat (Sprague-Dawley)	DL_{50} (♂) = 333 mg/kg p.c. DL_{50} (♀) = 253 mg/kg p.c. DL_{50} (♂/♀) = 289 mg/kg p.c.	Toxicité **ÉLEVÉE**	783375
Orale	Rat (F344/N)	DL_{50} (♂) = 333 mg/kg p.c. DL_{50} (♀) = 248 mg/kg p.c.	Toxicité **ÉLEVÉE**	783387 783390
Orale	Souris ($B6C3F_1$)	200 mg/kg m.a. p.c. > LD_{50} > 400 mg/kg m.a. p.c.	Toxicité **ÉLEVÉE**	783387 783390
Cutanée	Rat (Sprague-Dawley CD)	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.	**FAIBLE** toxicité	783377 908712
Par inhalation	Rat (Sprague-Dawley ISG)	CL_{50} (♂) = 0,628 mg/L CL_{50} (♀) = 0,551 mg/L CL_{50} (♂/♀) = 0,591 mg/L	**LÉGÈRE** toxicité	1440849
Par inhalation	Rat (Sprague-Dawley)	CL_{50} = 5,55 mg/L	**Étude inacceptable** en raison de problèmes liés à la taille de particules obtenues (moyenne la plus élevée des essais > 4,0 µm).	783378 908713
Irritation cutanée	Lapin néo-zélandais blanc	CMM[a] = 0,0	**Non irritant**	783379 908715
Irritation oculaire	Lapin néo-zélandais blanc	Opacité cornéenne et nécrose des paupières notées après 24 heures	**Extrêmement irritant**	783380 908714
Sensibilisation cutanée (maximisation)	Cobaye	Positif	**Sensibilisant potentiel de la peau**	783381 908716

[a] CMM = cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 h.

Tableau 3 Profil de toxicité de Tolcide PS75 (sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium)

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
Dose orale de 14 j	Rat (F344/N)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Aucun effet constaté à 12,5 mg/kg p.c./j. Les effets observés à la dose supérieure suivante (25 mg/kg p.c./j) incluaient une diminution du p.c. et du gain de p.c.	783387 783390
Gavage, 28 j (détermination des doses)	Rat (Sprague-Dawley)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Aucun effet constaté à 4,5 mg/kg p.c./j. Les effets observés à la dose supérieure suivante (22,7 mg/kg p.c./j) incluaient des signes cliniques de toxicité, une diminution du p.c. et du gain de p.c. et des changements quant au poids du foie et des reins.	783383
Gavage, 90 j Évaluation neurologique (vision, audition et perception de la douleur, mesures de l'écart des pattes et de la force de préhension) réalisée chez des animaux témoins et des animaux soumis à une dose élevée.	Rat (Sprague-Dawley)	**DSENO :** 0,76 mg/kg p.c./j **DMENO :** 3,8 mg/kg p.c./j; vacuolisation des hépatocytes périportaux (♂)	783382 908717
Gavage, 90 j	Rat (F344/N)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Effets notés à la plus faible dose mise à l'essai (5 mg/kg p.c./j), comprenant une diminution du p.c. et du gain de p.c. (♀), ainsi que de la diarrhée.	783387 783389 783390
Voie cutanée, 28 j (détermination des doses)	Rat (Sprague-Dawley)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Des effets ont été notés à la plus faible dose mise à l'essai (19 mg/kg p.c./j), notamment des cas d'érythème et d'œdème (♂/♀), ainsi qu'une diminution du gain de p.c. et de la consommation alimentaire (♂).	783385 908732

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
Dose orale de 14 j	Souris ($B6C3F_1$)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Une diminution du gain de poids corporel a été notée chez les femelles à la plus faible dose mise à l'essai (12,5 mg/kg p.c./j). Aucun effet n'a été noté chez les mâles à la plus faible dose mise à l'essai. Les effets observés chez les mâles à la dose supérieure suivante (25 mg/kg p.c./j) incluaient une diminution du p.c. et du gain de p.c.	783387 783390
Gavage, 90 j	Souris ($B6C3F_1$)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Aucun effet n'a été noté à la plus faible dose mise à l'essai (10 mg/kg p.c./j). Les effets observés à la dose supérieure suivante (20 mg/kg p.c./j) comprenaient une diminution du p.c. et du gain de p.c. (♂/♀), ainsi qu'une dégénérescence vacuolaire périportale (♂).	783387 783390
Cancérogénicité (gavage, 24 mois)	Rat (F344/N)	La **DSENO** et la **DMENO** n'ont pas été établies en raison des limites de l'étude. Des effets ont été notés à la dose de 5 mg/kg p.c./j, y compris un pelage rude, de la diarrhée, une survie moindre (♂) et une dégénérescence cystique dans le foie (♂). Preuves de cancérogénicité fondées sur une hausse de l'incidence des polypes du stroma endométrial (♀) à la dose de 10 mg/kg p.c./j.	783387 783390 908734 910816 910822
Cancérogénicité (gavage, 24 mois)	Souris ($B6C3F_1$)	La **DSENO** et la **DMENO** n'ont pas été établies en raison des limites de l'étude. Des effets ont été notés à la dose de 5 mg/kg p.c./j, incluant un pelage rude, de la diarrhée, une hyperplasie focale de la capsule surrénale, une hyperplasie granulocytaire de la moelle osseuse (♀), une dilatation de l'utérus (♀), une hématopoïèse du foie (♂), une déplétion des lymphoïdes du thymus (♂), une atrophie focale de l'épithélium spermatogène (♂), une congestion pulmonaire (♂) et une hyperplasie focale de la médullosurrénale (♂). Preuves de cancérogénicité fondées sur une hausse de l'incidence des polypes du stroma endométrial (♀) et des phéochromocytomes (♂) à la dose de 10 mg/kg p.c./j.	783387 783390 908734 910816 910822 1221555

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
Reproduction sur deux générations	Rat (Sprague-Dawley IGS)	**DSENO pour les effets systémiques chez les parents :** 0,78 mg/kg p.c./j **DMENO pour les effets systémiques chez les parents :** 5,9 mg/kg p.c./j; diminution du p.c. et du gain de p.c., augmentation du poids de la glande surrénale et de l'utérus (♂) et pathologie hépatique (excroissance [♂] ou vacuolisation des hépatocytes périportaux) chez la première génération; pathologie hépatique (excroissance et vacuolisation des hépatocytes périportaux, prolifération des canaux cholédoques [♂] et nécrose focale des hépatocytes [♂]) et augmentation du poids de la glande surrénale (♂) chez la deuxième génération. La DSENO et la DMENO pour l'adaptation du système de reproduction et la viabilité des descendants n'ont pas pu être établies en raison d'incertitudes liées à l'étude, y compris une incidence élevée de descendants morts dans les groupes témoins et des données confusionnelles présentées dans le rapport de l'étude. Certaines indications montrent qu'il y avait un nombre accru de décès chez les nouveau-nés (avant le jour 1 suivant la naissance) à la dose élevée au sein de la première génération et à toutes les doses au sein de la seconde génération. **Étude inacceptable.**	783391 783392 908724 908725 910818 910820 1286994 1286995 1288017 1288018 1288019 1288352 1288353 1288354 1288355 1288356 1288357 1288358 1288359 1288360 1288361 1288362 1288363 1306378 1410697
Toxicité sur le plan du développement	Rat (Sprague-Dawley)	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Aucun effet n'a été observé chez les mères à la plus faible dose mise à l'essai (23 mg/kg p.c./j). Les effets notés chez les mères à la dose supérieure suivante (45 mg/kg p.c./j) comprenaient une diminution du gain de poids corporel (↓ 20 % du 3^{e} au 20^{e} jour de gestation) et de la consommation alimentaire. Aucun effet fœtal n'a été noté à la plus faible dose mise à l'essai (23 mg/kg p.c./j). Les effets fœtaux observés à la dose supérieure suivante (45 mg/kg p.c./j) incluaient une diminution du p.c. (↓ 8 %).	783393 908727
Toxicité sur le plan du développement	Rat (Sprague-Dawley)	**DSENO maternelle :** 11 mg/kg p.c./j. **DMENO maternelle :** 23 mg/kg p.c./j; salivation excessive ou coloration rougeâtre-brunâtre, augmentation de l'incidence et de la gravité des lésions gastro-intestinales (épaississement de la surface mucosale de l'estomac ou du duodénum), et incidence accrue de marbrure et de pâleur hépatiques.	783394 908726

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
		Développement - DSENO : 23 mg/kg p.c./j. **Développement - DMENO :** 45 mg/kg p.c./j; malformations oculaires (un fœtus présentait une anophtalmie et une petite cavité orbitaire, tandis qu'un autre fœtus, d'une autre portée, présentait une hémorragie oculaire) et nombre accru de fœtus (et de portées) ayant des côtes dorso-lombaires supplémentaires.	
Toxicité sur le plan du développement	Lapin néo-zélandais blanc	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire (étude de détermination de la plage des doses). Des effets ont été observés chez les mères à la plus faible dose mise à l'essai (30 mg/kg p.c./j), y compris une diminution du gain de p.c. et de la consommation alimentaire durant la période d'administration de la substance. Aucun effet fœtal n'a été noté à la plus forte dose mise à l'essai (60 mg/kg p.c./j).	783395 908729
Toxicité sur le plan du développement	Lapin néo-zélandais blanc	**DSENO maternelle :** 13,5 mg/kg p.c./j. **DMENO maternelle :** 45 mg/kg p.c./j; diminution du gain de p.c. (↓ 58 %) et de la consommation alimentaire (↓ 52 %) durant le traitement et sur l'ensemble de la période de l'étude, et diminution du poids corporel du 7e au 12e jour de gestation. **Développement - DSENO :** 13,5 mg/kg p.c./j. **Développement - DMENO :** 45 mg/kg p.c./j; incidence accrue des malformations externes/viscérales, malformations oculaires (42 fœtus présentant une microphtalmie, une aphakie, une dysplasie rétinienne ou une malformation de l'iris); malformations aux membres (14 fœtus présentant un nombre accru ou inférieur de doigts ou une fusion des doigts) et malformations cardiaques (2 fœtus; hypoplasie de l'artère carotide commune, dilatation marquée de la crosse de l'aorte). Incidence accrue de malformations squelettiques; malformations touchant principalement le crâne (y compris une ↓ de la taille de la cavité oculaire, malformation de l'os pariétal) et les membres (os absents, mal formés ou mal positionnés). Incidence accrue de variations squelettiques (principalement des côtes dorso-lombaires supplémentaires).	783396 908728
Mutations génétiques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium*	**Négative** pour les souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538. Nota : Aucune souche n'a été utilisée pour détecter les agents de couplage.	783397 908730

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
Mutations *in vitro* sur cellules de mammifères	Cellules de lymphomes de souris L5178Y (locus TK)	**Positif** La taille des colonies était généralement plus petite par rapport aux témoins négatifs, ce qui indique que le sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium peut induire des aberrations chromosomiques majeures plutôt que des mutations ponctuelles. Cependant, ces résultats étaient peu fiables en raison des limites de l'étude (un ou deux groupes de traitement par expérience, aucun critère définissant la taille des colonies).	783400 783401 908692
Synthèse non programmée d'ADN (*in vitro*)	Hépatocytes primaires de rat (rat F344 mâle)	**Négatif** **Inacceptable** en raison des lacunes de l'étude. Taille de l'échantillon insuffisante (1 rat) et contrôles positifs inadéquats	783398 783399 908731
Aberrations chromosomiques chez des cellules de mammifères (*in vitro*)	Cellules d'ovaire de hamster chinois	**Positif** Avec et sans activation (Nota : Réponse accrue en présence d'une activation par S9)	783402 908693
Test du micronoyau (*in vivo*)	Souris (mâle CD-1 [ICR])	**Négatif** **375 mg/kg p.c. :** mortalité à 24 ou 48 heures (2/7 mâles par point dans le temps). Signes cliniques chez les souris décédées prématurément : adoption de la position fœtale, fréquence respiratoire moindre, respiration laborieuse, déshydratation, démarche sur la pointe des pattes, léthargie, horripilation, ataxie, pâleur aux extrémités, démarche étalée et ptose. L'adoption de la position fœtale a été observée chez 2/7 mâles non décédés prématurément au sein du groupe observé après 24 heures.	783405 908695
Étude dominante sur la mortalité chez le rat (*in vivo*)	Rat (mâle Sprague-Dawley)	**Équivoque** Augmentation statistiquement significative des échecs après nidation à la semaine 2 mais pas à la semaine 1. **Étude considérée complémentaire** en raison du schéma posologique non standard.	783403 783404 908694

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
Métabolisme	Rat (Sprague-Dawley)	**Absorption** Rapidement absorbé dans le sang et le plasma (T_{max} 0,5 à 2 heures). La concentration maximale était plus élevée dans le plasma que dans le sang. L'absorption diminuait aux doses élevées (d'après une concentration plasmatique en fonction du temps $(ASC)_{[0-\infty]}$ environ 30 fois supérieure chez les animaux soumis aux doses élevées par rapport à ceux soumis aux faibles doses, ce qui était inférieur à l'augmentation de la dose de l'ordre de 50 fois), ce qui indique une saturation. Les estimations de l'absorption totale allaient de 30 à 34 % chez les mâles et les femelles après 7 jours, et de 48 à 64 % après 48 heures quand l'air expiré était inclus. **Distribution** Les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables entre les sexes aux faibles doses, tandis qu'aux doses élevées les mâles présentaient une distribution supérieure et une vitesse d'élimination inférieure dans le sang, alors que c'était le contraire dans le plasma. La distribution dans les tissus/organes n'a pas été évaluée dans les études présentées. **Excrétion** La vitesse d'élimination était inférieure dans le sang par rapport au plasma ($t_{1/2}$ était de 59 à 74 heures dans le plasma et de 126 à 195 heures dans le sang). Les principales voies d'excrétion étaient l'urine et les fèces. Une faible quantité demeurait dans la carcasse, et une quantité minime dans les débris et les eaux de rinçage de la cage. Les profils d'excrétion étaient similaires entre les sexes, mais les mâles excrétaient légèrement plus la substance dans les fèces tandis que les femelles l'excrétaient légèrement plus dans l'urine. L'expiration dans l'air a été mesurée jusqu'à 13 % après 2 jours, mais on a émis l'hypothèse qu'elle représente jusqu'à 30 % quand le bilan de masse non comptabilisé est pris en considération. **Métabolisme** Aucun composé d'origine n'a été détecté dans l'urine tandis que neuf métabolites ont été détectés. Le principal métabolite était l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (comptant pour ≤ 10 % de la dose administrée). Aucun autre des huit autres métabolites (chacun représentant ≤ 4 %) n'a été identifié de façon positive, mais on a émis l'hypothèse que deux d'entre eux étaient de l'acide 2,2-bis(hydroxyméthyl) propionique et un adduit de	783410 783411 908700

Type d'étude	Espèce	Résultats[ab] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
		formaldéhyde de l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine. Aucun composé d'origine n'a été détecté dans les fèces, tandis que sept métabolites ont été détectés (communs à ceux détectés dans l'urine). Le principal métabolite dans les fèces était l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (représentant de 14 à 24 %); les autres représentaient chacun ≤ 7 %.	

[a] Effets observés chez les mâles aussi bien que chez les femelles, à moins d'avis contraire.

[b] Doses corrigées pour la teneur en sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium, à moins d'avis contraire.

Tableau 4 Études de toxicité menées avec l'oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (un important métabolite du sulfate de tétrakis [hydroxyméthyl] phosphonium)

Type d'étude	Espèce	Résultats[a] (mg/kg p.c./j)	Référence (numéro de l'ARLA)
Voie orale	Rat (Sprague-Dawley CD)	**DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.** **FAIBLE** toxicité	783412 908701 908710
Voie cutanée, 28 j	Rat (Sprague-Dawley)	**DSENO (irritation cutanée)** : non déterminée puisqu'aucun effet nocif n'a été observé. **DMENO (irritation cutanée) :** 300 mg/kg p.c./j; irritation cutanée (macroscopique et histopathologique), l'incidence ou la gravité augmentant au fur et à mesure de l'augmentation de la dose (♂ plus gravement touchés). **DSENO (toxicité systémique) :** 650 mg/kg p.c./j **DMENO (toxicité systémique) :** 1 000 mg/kg p.c./j; augmentation de la numération des neutrophiles (♀) et du total des protéines (♀), diminution du quotient protéinique (♀) et hypertrophie corticosurrénalienne chez les deux sexes.	783413 908709
Mutations génétiques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium*	**Négatif** Acceptable pour TA98. **Inacceptable** pour TA100, TA1535, TA1537 et *E. coli* WP2uvrA en raison de témoins positifs absents ou inadéquats. Nota : Aucune souche n'a été utilisée pour détecter les agents de couplage.	783408 908697
Mutations *in vitro* sur cellules de mammifères	Cellules de lymphomes de souris L5178Y (locus TK)	**Négatif**	783409 908698
Aberrations chromosomiques (*in vitro*)	Cellules d'ovaire de hamster chinois	**Négatif** **Étude considérée complémentaire** en raison du schéma posologique inadéquat	783407 908696

Tableau 5 Devenir et comportement dans l'environnement

Type d'étude	Substance à l'essai	Conditions de l'étude	Valeur	Principaux produits de transformation*	Référence (numéro de l'ARLA)
Sol					
Adsorption/désorption	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	Sol sableux : # $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,27156156	Sans objet	783426
		Loam limoneux : $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,363232	Sans objet	
		Sédiment d'étang : $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,8499	Sans objet	
		Loam sableux : $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,344949	Sans objet	
		Sédiment marin : $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,198383	Sans objet	
		Loam sableux non passé à l'autoclave : $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,71101101	Sans objet	
		Loam sableux passé à l'autoclave : $K_{d\text{-}ads}$ $K_{co\text{-}ads}$	0,466666	Sans objet	
Milieux aquatiques					
Hydrolyse	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	25 °C à : pH 5 pH 7 pH 9	$t_{½}$ = 133 j $t_{½}$ = 72,2 j $t_{½}$ = 6,83 j	Oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (17,8 %, jour 29) Oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (28 %, jour 29) Oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (95,9 %, jour 28)	783420
Phototransformation	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	25 °C à : pH 5 pH 7	$t_{1/2}$ obscure = 3,78 j $t_{1/2}$ irradié = 3,87 j $t_{1/2}$ obscure = 8,46 j	Oxyde de trishydroxyméthyle phosphine (46,3 à 60,6 %)	908708

Type d'étude	Substance à l'essai	Conditions de l'étude	Valeur	Principaux produits de transformation*	Référence (numéro de l'ARLA)
			$t_{1/2}$ irradié = 7,37 j		
Métabolisme aérobie	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	25 °C Eau de puits pH 6,4 à 7,79 Sol limoneux-sableux % de carbone organique : 1,2 %	Eau : TD_{50} : environ 6 j Milieu entier : TD_{50} : moins de 7 j	Dioxyde de carbone (69,6 %; jour 21)	783423
Métabolisme anaérobie	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	25 °C Eau de puits pH 5,44 à 6,22 Sol limoneux-sableux % de carbone organique : 1,2 %	Eau : TD_{50} : moins de 5 j Milieu entier : TD_{50} : moins de 7 j	Dioxyde de carbone (80,3 %; jour 365)	783424

*Les nombres entre parenthèses indiquent les concentrations maximales (en tant que % de la dose appliquée) et le délai (en jours) pour atteindre la concentration maximale.

[#] K_{oc} : coefficient d'adsorption du carbone organique; K_d: coefficient de partage sol-eau.

Tableau 6 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Espèce	Type d'étude	Substance à l'essai	Données de toxicité	Référence (numéro de l'ARLA)
Organismes terrestres					
Oiseaux	Colin de Virginie	Exposition alimentaire à court terme	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CSEO : 325 mg m.a./kg d'aliments (mortalité) CL_{50} : 2 414 mg m.a./kg d'aliments	783453
	Canard colvert	Aiguë, voie orale	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CSEO : 126 mg m.a./kg p.c. DL_{50} : 311 mg m.a./kg p.c.	783452
		Exposition alimentaire à court terme	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CSEO : 570 mg m.a./kg d'aliments (mortalité) CL_{50} : entre 1 083 et 2 058 mg m.a./kg d'aliments	783454
Organismes d'eau douce					
Invertébrés	*Daphnia magna*	Aiguë	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CE_{50} : 19,4 mg m.a./L CSEO : 10,4 mg m.a./L (immobilisation)	783431
			Oxyde de trishydroxyméthyle phosphine	CE_{50} > 1 000 mg m.a./L CSEO ≥ 1 000 mg m.a./L (immobilisation)	783432
		Chronique	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CSEO : 32 µg m.a./L (reproduction)	783433
Poissons	Truite arc-en-ciel	Aiguë	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CL_{50} : entre 65,8 et 110 mg m.a./L CSEO : 13,6 mg m.a./L	783445
			Oxyde de trishydroxyméthyle phosphine	CL_{50} > 5 000 mg m.a./L CSEO : 2 500 mg m.a./L	783446
	Crapet arlequin	Aiguë	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CL_{50} : entre 67,4 et 208 mg m.a./L CSEO : 67,4 mg m.a./L	783447
Algues	Algue verte	*Selenastrum capricornutum*; 96 h	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CE_{50} : 204 µg m.a./L CSEO : 63 µg m.a./L (biomasse)	783456
Végétaux	*Lemna minor*	Substance à l'essai ajoutée au milieu de culture; exposition pendant 7 jours	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CE_{50} : 4,0 mg m.a./L CSEO : 0,625 mg m.a./L (croissance/taux de croissance)	783473

Organisme	Espèce	Type d'étude	Substance à l'essai	Données de toxicité	Référence (numéro de l'ARLA)
Organismes estuariens/marins					
Invertébrés	Crevette mysidacé	Aiguë	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CL_{50} : 7,4 mg m.a./L CSEO : 7,5 mg m.a./L	783435
	Huître	Aiguë	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CE_{50} : 1,6 mg m.a./L CSEO : 0,72 mg m.a./L	783443
Poissons	Méné tête-de-mouton	Aiguë	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	CL_{50} : entre 60 et 100 mg m.a./L CSEO : 36 mg m.a./L	783450

Tableau 7 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces non ciblées

Organisme	Type d'étude	Substance à l'essai	Toxicité	Exposition[a]	Unités	QR[b]
Organismes d'eau douce						
Invertébrés	Aiguë *Daphnia magna*	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	10,4	0,5	mg m.a./L	0,48
	Chronique *Daphnia magna*	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	0,032	0,5	mg m.a./L	15,6
Poissons	Aiguë Truite arc-en-ciel	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	13,6	0,5	mg m.a./L	0,04
	Aiguë Crapet arlequin	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	67,4	0,5	mg m.a./L	0,01
Algues	Aiguë (96 h)	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	0,063	0,5	mg m.a./L	7,94
Végétaux	Dissous; exposition de 7 j	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	0,625	0,5	mg m.a./L	0,8
Organismes estuariens/marins - exposition par pulvérisation directe d'un plan d'eau de 30 cm de profondeur						
Invertébrés	Aiguë Crevette mysidacé	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	2,3	0,5	mg m.a./L	0,22
	Dépôts sur les coquilles de mollusques	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	0,72	0,5	mg m.a./L	0,69
Poissons	Aiguë Méné tête-de-mouton	Sulfate de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	36	0,5	mg m.a./L	0,01

[a] L'exposition est basée sur l'utilisation de Tolcide PS75 dans le traitement industriel des tours de refroidissement dans des conditions d'utilisation réelle (ARLA 783458).

[b] Quotient de risque = exposition/toxicité

Tableau 8 Autres myxobactéricides pour l'utilisation dans des exploitations de champs pétrolifères

Matière active	Exemple de préparations commerciales	Allégations	Mode d'action
Nabame; diméthyldithiocarbamate de sodium	Aquatreat DNM-30	*Bacillus cereus*; *Desulfovibrio desulfuricans*; *Pseudomonas* sp.; *Aspergillus* sp.; *Penicillium* sp.; *Trichoderma* sp.	Inconnu
Diméthyldithiocarbamate de potassium	Busan 85	Bactéries	Inconnu
Acétate de 1-alkyl(C8-C18)-1,3-propanediamine	Armohib-654 (etc)	Algues, bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates	Inconnu
2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide	Bio-Clear 1000	Bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates	Oxydation cellulaire
Acroléine	Magnacide B	Bactéries; champignons	Inconnu
Chlorure de didécyldiméthylammonium	Magnicide 785	Bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates (*Desulfovibrio desulfuricans*)	Rupture de membrane
1-alkyl(C6-18)propane-1,3-diamine	Aquaguard 6905	Algues, bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates	Inconnu

Tableau 9 Autres myxobactéricides pour l'utilisation dans l'eau d'installations de traitement de papier

Matière active	Exemple de préparations commerciales	Allégations	Mode d'action
1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane	Tektamer 2200	Bactéries; champignons; levures	Oxydation cellulaire
1-bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne; 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne; 1,3-dichloro-5-éthyl-5-méthylhydantoïne	B.I.O. Blast 650	Biofilms microbiens	Oxydation cellulaire
Acétate de 1-alkyl(C8-C18)-1,3-propanediamine	Rasio 936	Biofilms bactériens et fongiques	Inconnu
1-bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne	Aquate	Bactérie formant des biofilms; champignons; algues	Oxydation cellulaire
2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide	Fennosan 150-C	Bactéries; champignons; levures	Oxydation cellulaire
2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one	Irgacide PT 286X	Bactéries formant des biofilms; champignons	Inhibition des enzymes liées à la membrane
Bronopol	Rasio 937	Myxobactéricide	Oxydation cellulaire
Dazomet	Amerstat 223	Bactéries formant des biofilms; champignons	Inconnu
Chlorure d'ammonium de décylisononyldiméthyle	Bardac CW-50	Bactéries; champignons; algues	Rupture de membrane
Glutaraldéhyde; chlorure d'ammonium de N-alkyl(40 % C12, 50 % C14, 10 % C16)diméthylbenzyle	Nalcon 7637	Bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates; champignons, levures	Liaison transversale de protéines; rupture de membrane
Glutaraldéhyde	Prior 285	Bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates; champignons, levures	Liaison transversale de protéines
Bis(thiocyanate) de méthylène	Process B-2008	Bactéries formant des biofilms et bactéries putréfiantes	Altération des protéines
Nabame; diméthyldithiocarbamate de sodium	X-Cell 419	Biofilms d'usine de pâtes et papiers	Inconnu
Chlorure d'ammonium de N-alkyl(40 % C12, 50 % C14, 10 % C16)diméthylbenzyle	Process B-1001	Bactéries formant des biofilms	Rupture de membrane
Bromure de sodium (+ acide hydrochlorique)	Basabrom 40	Bactérie formant des biofilms; champignons; algues	Oxydation cellulaire

Tableau 10 Autres myxobactéricides pour les tours de refroidissement par évaporation

Matière active	Exemple de préparations comemrciales	Allégations	Mode d'action
1-bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne; 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne; 1,3-dichloro-5-éthyl-5-méthylhydantoïne	Oxipro	Bactérie formant des biofilms; champignons; algues	Oxydation cellulaire
Acétate de 1-alkyl(C8-C18)-1,3-propanediamine	CSW 850	Biofilms bactériens et fongiques	Inconnu
2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide	DOW antimicrobial 7287	Bactéries; algues	Oxydation cellulaire
2-méthyl-4-isothiazolin-3-one; 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one	Kathon CF 1400	Bactéries formant des biofilms; champignons	Inhibition des enzymes liées à la membrane
Bronopol	Aquaguard 62K7	Biofilms microbiens	Oxydation cellulaire
Hypochlorite de calcium	Accu Tab	Biofilms microbiens, algues	Oxydation cellulaire
Dazomet	Spectrum RX 3500	Bactéries formant des biofilms; champignons	Inconnu
Chlorure d'ammonium de décylisononyldiméthyle	Bardac CW-50	Bactéries; champignons; algues	Rupture de membrane
Chlorure de didécyldiméthylammonium	Alpha 133	Bactérie formant des biofilms; algues	Rupture de membrane
Chlorure de didécyldiméthylammonium; chlorure de diméthyldioctylammonium; chlorure d'ammonium de N-alkyl(40 % C12, 50 % C14, 10 % C16)diméthylbenzyle	Econo-cide B 1001	Bactérie formant des biofilms; algues	Rupture de membrane
Cyanodithioimidocarbonate disodique; diméthyldithiocarbamate de potassium	Wetcide 4312 Liquid Microbicide	Bactérie formant des biofilms; algues	Inconnu
Glutaraldéhyde	Myacide GA 50	Bactéries formant des biofilms; bactéries réduisant les sulfates; champignons, levures	Liaison transversale de protéines

Matière active	Exemple de préparations comemrciales	Allégations	Mode d'action
Bis(thiocyanate) de méthylène	B.I.O. Blast 610	Bactéries formant des biofilms et bactéries putréfiantes	Altération des protéines
Nabame; diméthyldithiocarbamate de sodium	Aquatreat DMN-30	Biofilms dans les tours de refroidissement	Chélation
Chlorure d'ammonium de N-alkyl(40 % C12, 50 % C14, 10 % C16)diméthylbenzyle	CSW 825	Bactéries formant des biofilms	Rupture de membrane
Poly-[dichlorure d'oxyéthylène(diméthyliminio)éthylène(diméthyliminio)éthylène]	Bioquat 20 Liquid Biocide		Rupture de membrane
Diméthyldithiocarbamate de potassium	Specialty CSW 836 Cooling Tower Biocide	Biofilms dans les tours de refroidissement	Inconnu
Dichloro-s-triazinetrione sodique	Deep Crystal	Halobriq NDC	Oxydation cellulaire
Hypochlorite de sodium	Actichlor	Bactéries; algues; champignons	Oxydation cellulaire

Références

A. Liste des études et des données présentées par le demandeur

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA : 783359
Référence : 1989, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS): Discussion Of The Formation Of Impurities, TD-11, Data Numbering Code: 2.11.4 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783366
Référence : 1991, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS): Determination Of Physico- Chemical Properties, LSR 91/0304, MRID: 42236303, Data Numbering Code: 2.14.1,2.14.10,2.14.13,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.6,2.14.7,2.14.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783365
Référence : 1991, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS-75): Determination Of Physico-chemical Properties, LSR 91/0325, MRID: 42236304, Data Numbering Code: 2.14.1,2.14.12,2.14.13,2.14.2,2.14.3,2.14.5,2.14.6 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783373
Référence : 1993, Discussion Of The Flammability, Explodability, And Miscibility Of THPS 75%, AWL-THPS-001, MRID: 42765302, Data Numbering Code: 2.16 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783372
Référence : 1993, THPS 75% : Viscosity Case MRID 42640402, 00404-001, MRID: 42640402, Data Numbering Code: 2.16 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783371
Référence : 1993, THPS 75%: Oxidizing Or Reducing Action Case, 00431-001, MRID: 42765301, Data Numbering Code: 2.16 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783370
Référence : 1994, An Assessment Of The Storage Stability And Corrosion Characteristics Of THPS 75, Ell/747, MRID: 42640401, Data Numbering Code: 2.14.14 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783369
Référence : 1994, Tolcide PS75 : Partition Coefficient N- Octanol/water (HPLC), 60090.aw\tm.001\bioakk, Data Numbering Code: 2.14.11 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783368
Référence : 1995, Physical And Chemical Characteristics Of Tolcide PS75: Vapor Pressure, 120-19, Data Numbering Code: 2.14.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783417
Référence : 1996, Analytical Methods For TetrakisHydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS), 41331, Data Numbering Code: 8.2.2.2,8.2.2.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 779589
Référence : 1996, Physical And Chemical Characteristics Of Tolcide PS200: Specific Gravity, Ph, Oxidizing Or Reducing And Viscosity., 120-30, Data Numbering Code: 3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 779590
Référence : 1997, Physical And Chemical Characteristics Of Tolcide PS200:, 120-31, Data Numbering Code: 3.5.14 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1111421
Référence : 1997, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS): Manufacturing Methods For The Technical Active, Wmc/rc-m0006a, Data Numbering Code: 2.11 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783361
Référence : 1997, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS): Preliminary Analysis Methodology/validation, Wmc/rc-m0006c, Data Numbering Code: 2.13.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783362
Référence : 1997, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS): Preliminary Analysis, Wmc/rc-m0006d, Data Numbering Code: 2.13.2,2.13.3,2.13.4 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783360
Référence : 1997, Tetrakis (Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS): Specifications, Wmc/rc-m0006b, Data Numbering Code: 2.12.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 779587
Référence : 1997, US EPA, Product Chemistry : Tolcide® 200 Test Id, Data Numbering Code: 3.2.2,3.2.3,3.3,3.4 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 907980
Référence : 2000, EPA Confidential Statement Of Formula, Data Numbering Code: 3.7 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1111447
Référence : 2002, Five Batch Analysis., Data Numbering Code: 2.13.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 779586
Référence : 2003, Summary Of Applicant, Formulator And Product/chemical Information : Tolcide Ps200, Data Numbering Code: 3.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 907982
Référence : 2003, Summary Of Applicant, Formulator And Product/chemical Information : Tolcide PS200, Data Numbering Code: 3.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783357
Référence : 2003, Summary Of Applicant, Manufacturer And Product/chemical Information, Data Numbering Code: 2.1,2.2,2.3,2.3.1,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783364
Référence : 2003, Summary Of Physical And Chemical Properties Of THPS, Data Numbering Code: 2.14 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783363
Référence : 2003, Summary Of Physical And Chemical Properties Of THPS-75%, Data Numbering Code: 2.14,2.16 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783415
Référence : 2003, Summary Of Physicochemical Properties., Data Numbering Code: 8.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 783418
Référence : 2003, Waiver Request For Analytical Methodology : Biota, Data Numbering Code: 8.2.2.4

Numéro de document de l'ARLA : 783416
Référence : 2003, Waiver Request For Analytical Methodology : Sediment, Data Numbering Code: 8.2.2.2

Numéro de document de l'ARLA : 908703
Référence : 2004, Analytical Methods For TetrakisHydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS), 41331, Data Numbering Code: 8.2.2.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 908704
Référence : 2004, Analytical Methods For TetrakisHydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS), 41331, Data Numbering Code: 8.2.2.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 908705
Référence : 2004, Analytical Methods For TetrakisHydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS)., 41331, Data Numbering Code: 8.2.2.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1111448
Référence : 2004, Certified Analytical Standard Of The Active Ingredient. Certificate Of Analysis. Analytical Method To Confirm Assay (%w/w), Data Numbering Code: 2.15 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 908702
Référence : Analytical Methods For TetrakisHydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS)., 41331, Data Numbering Code: 8.2.2.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 907790
Référence : Formulation Process., Data Numbering Code: 3.2,3.3,3.4,3.5 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 907791
Référence : PMRA, Oxidising Or Reducing Agent., Data Numbering Code: 3.5.8 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 779588
Référence : Summary of Physical and Chemical Properties of Tolcide PS200. Data Numbering Code 3.5. Confidential Business Information.

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA : 910816
Référence : , Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) (CAS No. 55566-30-8) And Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Chloride (THPC) (CAS No. 124-64-1) In F344/n Rats And B6c3f1 Mice (gavage Studies), Data Numbering Code: 4.4.2,4.4.3,4.4.4

Numéro de document de l'ARLA : 783375
Référence : 1985, Tetrakishydroxymethyl Phosphonium Sulfate (THPS): Acute Oral Toxicity To Rats (of DP 435). Data Numbering Code: 4.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 783461
Référence : 1985, U.S. EPA, Tetrakishydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS): Acute Toxicity To Rats Of Dp 435, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783469
Référence : 1987, U.S. EPA, Chronic Toxicity/carinogenicity (82-1, 83- 2, And 83-5), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783377
Référence : 1989, Acute Dermal Toxicity To Rats Of THPS. Data Numbering Code: 4.2.2

Numéro de document de l'ARLA : 1198185
Référence : 1989, Clarification On: Acute Inhalation Toxicity Study In Rats. Data Numbering Code: 4.2.3

Numéro de document de l'ARLA : 1257992
Référence : 1989, DP 435: 28 Day Dermal Dose Range-finding Study In The Rat (Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 4.3.4 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783385
Référence : 1989, DP 435: 28 Day Dermal Dose Range-finding Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.3.4

Numéro de document de l'ARLA : 1257990
Référence : 1989, DP 435: 28 Day Oral (gavage) Dose Rangefinding Study In The Rat (Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 4.3.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783383
Référence : 1989, DP 435: 28 Day Oral (gavage) Dose Rangefinding Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.3.1

Numéro de document de l'ARLA : 783379
Référence : 1989, Irritant Effects On The Rabbit Eye Of THPS. Data Numbering Code: 4.2.4

Numéro de document de l'ARLA : 783380
Référence : 1989, Irritant Effects On The Rabbit Skin Of THPS. Data Numbering Code: 4.2.5

Numéro de document de l'ARLA : 908718
Référence : 1989, Lab Reference Alw/6/89. Data Numbering Code: 4.3.1

Numéro de document de l'ARLA : 783398
Référence : 1989, Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) .- Assessment Of Genotoxicity In An Unscheduled Dna Synthesis Assay Using Adult Rat Hepatocyte Primary Cultures, Data Numbering Code: 4.5.5

Numéro de document de l'ARLA : 783402
Référence : 1989, Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) : Chromosomal Aberrations Assay With Chinese Hamster Ovary Cells In Vitro. Data Numbering Code: 4.5.6

Numéro de document de l'ARLA : 783397
Référence : 1989, Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) Testing For Mutagenic Activity With Salmonella Typhimurium Ta 1535, Ta 1537, Ta 1538, Ta 98 And Ta 100. Data Numbering Code: 4.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783378
Référence : 1989, THPS: Acute Inhalation Toxicity Study In Rats. Data Numbering Code: 4.2.3

Numéro de document de l'ARLA : 783468
Référence : 1989, U.S. EPA, 28-day Dermal Range-finding Study, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783463
Référence : 1989, U.S. EPA, Acute Dermal/rats (81-2), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783464
Référence : 1989, U.S. EPA, Acute Inhalation/rats (81-3), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783477
Référence : 1989, U.S. EPA, Mutagenicity: In Vitro Unscheduled Dna Synthesis Assay In Primary Rat Hepatocytes, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783465
Référence : 1989, U.S. EPA, Primary Eye Irritation/rabbits (81-4), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783466
Référence : 1989, U.S. EPA, Primary Skin Irritation/rabbits (81-5), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783476
Référence : 1989, U.S. EPA, Salmonella And Escherichia Coli/mammalian Activation Gene Mutation Assay (84-2(a)), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 1257989
Référence : 1990, Dp 435: 13 Week Oral (gavage) Toxicity Study In The Rat (Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 4.3.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783382
Référence : 1990, Dp 435: 13 Week Oral (gavage) Toxicity Study In The Rat. Alw/4/90, MRID: 44135403, Data Numbering Code: 4.3.1

Numéro de document de l'ARLA : 783412
Référence : 1990, Tris Hydroxy Methyl Phosphine Oxide: Acute Oral Toxicity Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 908701
Référence : 1990, Tris Hydroxy Methyl Phosphine Oxide: Acute Oral Toxicity Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 1257998
Référence : 1991, THPS: Oral (gavage) Range-finding In The Pregnant Rabbit (Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 4.5.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783395
Référence : 1991, THPS: Oral (Gavage) Range-finding In The Pregnant Rabbit. Data Numbering Code: 4.5.3

Numéro de document de l'ARLA : 1257996
Référence : 1991, THPS: Oral (gavage) Range-finding In The Regnant Rat (Confidential Business Information Reference Document0, Data Numbering Code: 4.5.2 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783393
Référence : 1991, THPS: Oral (gavage) Range-finding In The Regnant Rat. Data Numbering Code: 4.5.2

Numéro de document de l'ARLA : 1257999
Référence : 1991, THPS: Oral (gavage) Teratology Study In The Rabbit (Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 4.5.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783396
Référence : 1991, THPS: Oral (gavage) Teratology Study In The Rabbit. Data Numbering Code: 4.5.3

Numéro de document de l'ARLA : 1257997
Référence : 1991, THPS: Oral (Gavage) Teratology Study In The Rat (Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 4.5.2. Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783394
Référence : 1991, THPS: Oral (Gavage) Teratology Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.2

Numéro de document de l'ARLA : 783475
Référence : 1991, U.S. EPA, Teratology Developmental Toxicity/rabbit (83-3b), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783474
Référence : 1991, U.S. EPA, Teratology Developmental Toxicity/rabbit (83-3b). Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783471
Référence : 1991, U.S. EPA, Teratology Developmental Toxicity/rat (83-3a), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783470
Référence : 1991, U.S. EPA, Teratology Developmental Toxicity/rat (83-3a). Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783459
Référence : 1992, U.S. EPA, New Chemical Screen For Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphonium Sulphate (THPS) US EPA Memorandum Dated May 28, 1992. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783460
Référence : 1993, U.S. EPA, THPS Review Of Toxicity Data US EPA Memorandum Dated Sep 16, 1993. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783399
Référence : 1994, Supplemental Information For Report MRID No. 42236317: THPS 75% - Assessment Of Genotoxicity In An Unscheduled Dna Ynthesis Assay Using Adult Rat Hepatocyte Primary Cultures (supplemental Report To Dec. 22, 1989. Data Numbering Code: 4.5.5

Numéro de document de l'ARLA : 783381
Référence : 1994, Tolcide THPS 75%: Magnusson & Kligman Maximisation Study In The Guinea Pig. Data Numbering Code: 4.2.6

Numéro de document de l'ARLA : 783376
Référence : 1994, Tolcide THPS PS75%: Acute Oral Toxicity Test In The Rat. Data Numbering Code: 4.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 783462
Référence : 1994, U.S. EPA, Acute Oral/rats (81-1) DP Barcode D205699 Us Epa Der Dated. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783467
Référence : 1994, U.S. EPA, Dermal Sensitization (81-6), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783479
Référence : 1994, U.S. EPA, Response To Supplementary Information For Chemical THPS Dp Barcode D205884 And D209332 US EPA Memorandum Dated Nov 29, 1994. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783487
Référence : 1994, U.S. EPA, THPS EPA File Symbol No. 33677-G, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 908709
Référence : 1995, THPO: Twenty-eight Day Sub-acute Dermal Toxicity Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 908692
Référence : 1995, THPS: Mouse Lymphoma Mutation Assay. Data Numbering Code: 4.5.5

Numéro de document de l'ARLA : 783482
Référence : 1995, U.S. EPA, THPS Dla Protocol Review, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783478
Référence : 1995, U.S. EPA, THPS: EPA File Symbol 33677-G US EPA, Data Numbering Code: 12.5.4
Numéro de document de l'ARLA : 783488
Référence : 1995, U.S. EPA, Toxicology Endpoint Selection Document, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783490
Référence : 1996, Product Registration Recommendation Sheet : Tolcide PS75, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783494
Référence : 1996, Submission Of Studies Under Fifra 6(a)(2) Acute Inhalation Studies For PS352C And PS355A, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783413
Référence : 1996, THPO: Twenty-eight Day Sub-acute Dermal Toxicity Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 783406
Référence : 1996, THPS Paper Leachate Pl101: Reverse Mutation In Five Histidine-requiring Strains Of Salmonella Typhimurium. Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 783400
Référence : 1996, THPS: Mouse Lymphoma Mutation Assay. Data Numbering Code: 4.5.5

Numéro de document de l'ARLA : 783403
Référence : 1996, THPS: Oral (gavage) Dominant Lethal Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.7

Numéro de document de l'ARLA : 1258000
Référence : 1996, THPS: Oral (gavage) Dominant Lethal Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.7 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783409
Référence : 1996, Trishydroxymethyl Phosphine Oxide (THPO): Mutation At The Thymidine Kinase (tk) Locus Of Mouse Lymphoma L5178y Cells Using The Microtitre Fluctuation Technique. Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 908698
Référence : 1996, Trishydroxymethyl Phosphine Oxide (THPO): Mutation At The Thymidine Kinase (tk) Locus Of Mouse Lymphoma L5178y Cells Using The Microtitre Fluctuation Technique. Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 783407
Référence : 1996, Trishydroxymethyl Phosphine Oxide: Induction Of Chromosome Aberrations In Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells. Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 908696
Référence : 1996, Trishydroxymethyl Phosphine Oxide: Induction Of Chromosome Aberrations In Cultured Chinese Hamster Ovary (cho) Cells. Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 783408
Référence : 1996, Trishydroxymethyl Phosphine Oxide: Reverse Mutation In Four Histidine-Requiring Strains Of Salmonella Typhimurium And One Strain Of Tryptophan-requiring Strain Of Escherichia Coli, Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 908697
Référence : 1996, Trishydroxymethyl Phosphine Oxide: Reverse Mutation In Four Histidine Requiring Strains Of Salmonella Typhimurium And One Strain Of Tryptophan-requiring Strain Of Escherichia Coli. Data Numbering Code: 4.5.8

Numéro de document de l'ARLA : 783481
Référence : 1996, U.S. EPA, In Vivo Mammalian Cytogenetics Dominant Lethal Test In Rats; Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783483
Référence : 1996, U.S. EPA, Mammalian Cells In Culture Gene Mutation Assay In Mouse Lymphoma (l5178) Cells. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783485
Référence : 1996, U.S. EPA, Mammalian Cells In Culture Gene Mutation Assay In Mouse Lymphoma L5178y. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783484
Référence : 1996, U.S. EPA, Mammalian Cells In Culture, Chromosome Aberrations In Cho Cells. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783486
Référence : 1996, U.S. EPA, Reverse Gene Mutation In Salmonella Typhimurium (oppts 870.5265) And E Coli (oppts 870.5100)/both With Mammalian Activation [84-2], Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 907803
Référence : 1997, Reply To Deficiency Letter Dated 19 July 2004. Data Numbering Code: 5.8

Numéro de document de l'ARLA : 908700
Référence : 1997, Revised: See Additional Report Requested By PMRA: THPS:preliminary Investigation Of Metabolismin The Rat. Data Numbering Code: 4.5.9

Numéro de document de l'ARLA : 783480
Référence : 1998, U.S. EPA, THPS: EPA Reg. No. 33677-7 US EPA, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783492
Référence : 1998, U.S. EPA, THPS: Review Of Data Submitted Under 6(a)(2), Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783491
Référence : 1998, U.S. EPA, THPS: Submission Of A Subchronic Toxicity Study, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783410
Référence : 1999, (14c)-THPS: A Study Of Absorption, Istribution, Metabolism And Excretion Following Oral Administration To The Rat. Data Numbering Code: 4.5.9

Numéro de document de l'ARLA : 1258001
Référence : 1999, (14c)-THPS: A Study Of Absorption, Istribution, Metabolism And Excretion Following Oral Administration To The Rat. Data Numbering Code: 4.5.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 908699
Référence : 1999, 14c THPS: A Study Of Absorption, Distribution, Metabolism And Excretion Following Oral Administration To The Rat. Data Numbering Code: 4.5.9

Numéro de document de l'ARLA : 1196486
Référence : 1999, Determination Of THPS Degradation Route In Pulp (appendix 1) , Data Numbering Code: 5.2

Numéro de document de l'ARLA : 1286994
Référence : 1999, Request For Clarification 260506#3: THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1196493
Référence : 1999, Summary Of Results From THPS Exposure Study, Method Am6265, Data Numbering Code: 5.2

Numéro de document de l'ARLA : 910658
Référence : 1999, Summary Of Test Data To Support The Use Of Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphium Sulfate (THPS) As A Slimicide In The Manufacture Of Food Contact Paper And Paperboard And As An Emulsion Preservative. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 908725
Référence : 1999, Supplemental Information To THPS : Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat . Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 783404
Référence : 1999, Supplemental Report To THPS: Oral (gavage) Dominant Lethal Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.7

Numéro de document de l'ARLA : 783401
Référence : 1999, Supplemental Report To THPS. Data Numbering Code: 4.5.5

Numéro de document de l'ARLA : 1257994
Référence : 1999, THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1257995
Référence : 1999, THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat, 1169/001, MRID: 45320801, Data Numbering Code: 4.5.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783391
Référence : 1999, THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. (report Pages 1 - 227), Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1257993
Référence : 1999, THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.1 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783489
Référence : 1999, U.S. EPA, THPS: Risk Assessment For Use Of The Active Ingredient In Manufacture Of Food Contact Paper. Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 1258002
Référence : 2000, (14c)-THPS: Identification Of Metabolites In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783411
Référence : 2000, (14c)-THPS: Identification Of Metabolites In The Rat, 254/55, Data Numbering Code: 4.5.9

Numéro de document de l'ARLA : 1198179
Référence : 2000, Certificate Of Analysis. Batch X27j1, Cems-1223, Data Numbering Code: 4.8 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1198180
Référence : 2000, PS75 Part 4 Questions 8 & 9 (excel Document), Cems-1223, Data Numbering Code: 4.2,4.3,4.4,4.5,4.6

Numéro de document de l'ARLA : 783405
Référence : 2000, THPS: Micronucleus Test In The Mouse, Data Numbering Code: 4.5.7

Numéro de document de l'ARLA : 908695
Référence : 2000, THPS: Micronucleus Test In The Mouse. Data Numbering Code: 4.5.7

Numéro de document de l'ARLA : 783493
Référence : 2001, U.S. EPA, THPS: Review Of Two-generation Reproduction Study In Rats, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 1196487
Référence : 2002, Hplc Method For The Determination Of Trishydroxymethylphosphine Oxide In Water (appendix 2) , Method Am6265, Data Numbering Code: 5.2 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783495
Référence : 2002, Reportable Information Under Fifra 6(a)(2):, Data Numbering Code: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783392
Référence : 2002, Supplemental Information To THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. Supplement To 1169/001, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 783390
Référence : 2003, Additional Information On NTP TR 296, Data Numbering Code: 4.4.4

Numéro de document de l'ARLA : 912540
Référence : 2003, Justification And Waiver Request For Additional In Vivo Genotoxicity Test, Data Numbering Code: 4.5.7

Numéro de document de l'ARLA : 783374
Référence : 2003, Summary Of Toxicology : Tolcide PS75 . Data Numbering Code: 4.1

Numéro de document de l'ARLA : 908720
Référence : 2003, Summary Of Toxicology : Tolcide PS75. Data Numbering Code: 4.1

Numéro de document de l'ARLA : 908234
Référence : 2003, Summary. Data Numbering Code: 4.1

Numéro de document de l'ARLA : 783384
Référence : 2003, Waiver Request For Short-term Dermal (90 Day) . Data Numbering Code: 4.3.4

Numéro de document de l'ARLA : 907801
Référence : 2004, Reply To Deficiency Letter Dated 19 July 2004. THPS. Potential Human Exposure During Use. Rhodia Internal Report. Data Numbering Code: 5.2

Numéro de document de l'ARLA : 908719
Référence : 2004, The Equilibrium Of THPS With Formaldehyde. Rhodia Internal Report. . Data Numbering Code: 4.1

Numéro de document de l'ARLA : 908726
Référence : 2004, THPS: Oral (gavage) Teratology Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.2

Numéro de document de l'ARLA : 1456285
Référence : 2004, Tolcide PS Exposure Study Paper Manufacture - Leipa, Schwedt, Germany, Data Numbering Code: 5.2 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 908716
Référence : 2004, Tolcide THPS 75%: Magnusson & Kligman Maximisation Study In The Guinea Pig. Data Numbering Code: 4.2.6

Numéro de document de l'ARLA : 908710
Référence : 2004, Tris Hydroxy Methyl Phosphine Oxide: Acute Oral Toxicity Study In Rats, Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 1258003
Référence : 2004, Tris Hydroxy Methyl Phosphine Oxide: Acute Oral Toxicity Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.8 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1192048
Référence : 2006, In Vivo Dermal Absorption Of 14 C-THPS Formulated As Tolcide PS75 And As Tolcide PS75 E In The Male Rat. Includes 4 Page First Amendement To Report. A19225, Data Numbering Code: 5.8

Numéro de document de l'ARLA : 1403047
Référence : 2006, In Vivo Dermal Absorption Of 14 C-THPS Formulated As Tolcide PS75 And As Tolcide PS75 E In The Male Rat. Includes 4 Page First Amendement To Report. A19225, Data Numbering Code: 5.8 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1191994
Référence : 2006, Response To E-mail Dated 29 March 2006 Requesting The Dermal Absorption Report. Data Numbering Code: 5.8

Numéro de document de l'ARLA : 1306378
Référence : 2006, Rhodia Response - Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1192036
Référence : 2006, Stability Of 14 C Labelled THPS Formulated As Tolcide PS75 And As Tolcide PS75 E, Data Numbering Code: 5.8

Numéro de document de l'ARLA : 1403046
Référence : 2006, Stability Of 14 C Labelled THPS Formulated As Tolcide PS75 And As Tolcide PS75 E, Data Numbering Code: 5.8 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1371758
Référence : 2007, PMRA Meeting On THPS - 30 January 07 - # 2- Rhodia Powerpoint Presentation "PMRA Submissions 2003-1429/1432/1433. Tolcide PS75, Tolcide PS75-lt & Tolcide 200", Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 1410697
Référence : 2007, THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat: Rhodia Response To PMRA Study Review, Addressing Study Deficiencies And Providing Interpretation, 1169/001, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 908712
Référence : Acute Dermal Toxicity To Rats Of THPS. Data Numbering Code: 4.2.2

Numéro de document de l'ARLA : 1288017
Référence : Bailey G. et al, 2006, Abstract: 'Well Bred, Well Fed, But Dead': The Influence Of Diet On The Post-natal Survival Of The Sprague Dawley Rat. Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288352
Référence : Control Data For One Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage One Generation Reproduction Study In The Rat With Evaluation Of Subchronic Toxicity, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288357
Référence : Control Data For One Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage One Generation Reproduction Study In The Rat With Evaluation Of Subchronic Toxicity, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288353
Référence : Control Data For One Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage One Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288354
Référence : Control Data For One Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage One Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288356
Référence : Control Data For One Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage One Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288362
Référence : Control Data For One Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage One Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288355
Référence : Control Data For Two Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Dietary Two Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288358
Référence : Control Data For Two Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Dietary Two Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288361
Référence : Control Data For Two Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Dietary Two Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288359
Référence : Control Data For Two Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288360
Référence : Control Data For Two Generation Reproduction Studies 1997 - 2002 - Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 908717
Référence : DP 435: 13 Week Oral (gavage) Toxicity Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.3.1

Numéro de document de l'ARLA : 908732
Référence : DP 435: 28 Day Dermal Dose Range Finding Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.3.4

Numéro de document de l'ARLA : 1221555
Référence : Incidence Of 3 Tumours In Untreated Control Groups In B6c3f1 Mice - NTP Historical Control Data Base (malignant Lymphomas, Adrenal Pheochromocytomas, Endometrial Stromal Polyps) (excel Document), Data Numbering Code: 4.4.1

Numéro de document de l'ARLA : 908714
Référence : Irritant Effects On The Rabbit Eye Of THPS. Data Numbering Code: 4.2.4

Numéro de document de l'ARLA : 908715
Référence : Irritant Effects On The Rabbit Skin Of THPS. Data Numbering Code: 4.2.5

Numéro de document de l'ARLA : 783389
Référence : Jameson C. et al, 1980, Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) (cas No. 55566-30-8) And Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Chloride (THPC) (cas No. 124-64-1) In F344/n Rats And B6c3f1 Mice (Gavage Studies). Data Numbering Codes: 4.4.2,4.4.3,4.4.4

Numéro de document de l'ARLA : 783387
Référence : Jameson C. et al, 1987, Carcinogenesis in F344/N Rats in Toxicology and Carcinogenesis Studies Of Tetrakis(Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) (CAS No. 55566-30-8) and Tetrakis(Hydroxymethyl) Phosphonium Chloride (THPC) (CAS No. 124-64-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage tudies) National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC NTP Technical Report 296, NIH Publication No. 87-2552. Data Numbering Code: 4.4.2

Numéro de document de l'ARLA : 910822
Référence : Jameson C. et al, Carcinogenesis in F344/N Rats in Toxicology and Carcinogenesis Studies Of Tetrakis(Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) (CAS No. 55566-30-8) and Tetrakis(Hydroxymethyl) Phosphonium Chloride (THPC) (CAS No. 124-64-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage tudies). Data Numbering Code: 4.4.1

Numéro de document de l'ARLA : 1287089
Référence : Kurihara, H. et al, 2000, Changes With Sexual Maturation Of The Sperm Analytical Parameters In CRJ: CD(SD)IGS Rats. Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288363
Référence : Multi-generation Reproduction Study Request For Clarification Dated July 24, 2006, Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1196431
Référence : Part 5 - Exposure (occupational And/or Bystander).reply To Deficiency Letter Dated 7 March 2006, Data Numbering Code: 5.2
Numéro de document de l'ARLA : 907802
Référence : Reply To Deficiency Letter Dated 19 July, Data Numbering Code: 5.3,5.4,5.5

Numéro de document de l'ARLA : 908733
Référence : Revised: Waiver, Data Numbering Code: 4.3.6

Numéro de document de l'ARLA : 1032439
Référence : Short-term Dermal (28-day)& Multigeneration-reproduction (rodent). Data Numbering Code: 4.3.4,4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1288018
Référence : Table 4 Historical Control Data - Reproduction Studies With Sprague-dawley IGS CD Rat (1997 - 2002), Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 908693
Référence : Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) : Chromosomal Aberrations Assay With Chinese Hamster Ovary Cells In Vitro. Data Numbering Code: 4.5.6
Numéro de document de l'ARLA : 908730

Référence : Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) Testing For Mutagenic Activity With Salmonella Typhimurium Ta 1535, Ta 1537, Ta 1538, Ta 98 And Ta 100. Data Numbering Code: 4.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 908731
Référence : Tetrakis(hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS). Assessment Of Genotoxicity In An Unscheduled Dna Synthesis Assay Using Adult Rat Hepatocyte Primary Cultures. Data Numbering Code: 4.5.5

Numéro de document de l'ARLA : 908721
Référence : Tetrakishydroxymethyl Phosphonium Sulfate (THPS): Acute Oral Toxicity To Rats (of DP 435). Data Numbering Code: 4.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 908713
Référence : THPS: Acute Inhalation Toxicity Study In Rats. Data Numbering Code: 4.2.3

Numéro de document de l'ARLA : 908694
Référence : THPS: Oral (gavage) Dominant Lethal Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.7

Numéro de document de l'ARLA : 908729
Référence : THPS: Oral (gavage) Range-finding In The Pregnant Rabbit. Data Numbering Code: 4.5.3

Numéro de document de l'ARLA : 908727
Référence : THPS: Oral (gavage) Range-finding In The Pregnant Rat. Data Numbering Code: 4.5.2
Numéro de document de l'ARLA : 908728
Référence : THPS: Oral (gavage) Teratology Study In The Rabbit. Data Numbering Code: 4.5.3

Numéro de document de l'ARLA : 910818
Référence : THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. (report Pages 228 - 455). Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 910820
Référence : THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. (report Pages 456 - 677), Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 908724
Référence : THPS: Oral Gavage Two Generation Reproduction Study In The Rat. Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 908722
Référence : Tolcide THPS PS75: Acute Oral Toxicity Test In The Rat. Data Numbering Code: 4.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 908734
Référence : Two year (gavage) studies in rats and mice in Toxicology and Carcinogenesis Studies Of Tetrakis(Hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) (CAS No. 55566-30-8) and Tetrakis(Hydroxymethyl) Phosphonium Chloride (THPC) (CAS No. 124-64-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). Data Numbering Codes: 4.4.1,4.4.2,4.4.3,4.4.4

Numéro de document de l'ARLA : 1288019
Référence : Willoughby, C. And Bootomley, A. 1998, Variability In Offspring Surival And Reproductive Parameters In Recent Pre- And Postnatal And Multigeneration Studies In The CRL:CD (SD) IGS Rat. Data Numbering Code: 4.5.1

Numéro de document de l'ARLA : 1286995
Référence : Willoughby, C. et al, 2000, A Study Of The Effects On Reproductive Performance In CRL:CD (SD) IGS Rats Fed A Variety Of Rodent Diets. Data Numbering Code: 4.5.1

3.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA : 783420
Référence : 1991, THPS: Determination Of Hydrolysis, Data Numbering Code: 8.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 783423
Référence : 1996, Aerobic Aquatic Metabolism Of 14c- Tetrakishydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS) .Data Numbering Code: 8.2.3.5.4

Numéro de document de l'ARLA : 783424
Référence : 1997, Anaerobic Aquatic Metabolism Of 14c- Tetrakishydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS). Data Numbering Code: 8.2.3.5.6
Numéro de document de l'ARLA : 783426
Référence : 2000, Soil/sediment Adsorption-desorption Of 14c-tetrakishydroxymethyl Phosphonium Sulphate (THPS), Data Numbering Code: 8.2.4.2

Numéro de document de l'ARLA : 783431
Référence : 1989, THPS: Acute Toxicity To Daphnia Magna, Data Numbering Code: 9.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 783432
Référence : 1991, Tris (hydroxymethyl) Phosphonium Oxide (THPO): Acute Toxicity To Daphnia Magna, Data Numbering Code: 9.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 783433
Référence : 1990, THPS: Daphnia Magna 21 Day Juvenile Production Test Under Semistatic Conditions, Data Numbering Code: 9.3.3

Numéro de document de l'ARLA : 783435
Référence : 1995, Acute Toxicity Of Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS) To The Mysid, (mysidopsis Bahia), Under Flow-through Conditions, Data Numbering Code: 9.4.2

Numéro de document de l'ARLA : 783443
Référence : 1995, Acute Flow Through Mollusc Shell Deposition Test With Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphonium Sulfate (THPS). Data Numbering Code: 9.4.4

Numéro de document de l'ARLA : 783445
Référence : 1990, THPS: Acute Toxicity To Rainbow Trout. Data Numbering Code: 9.5.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 783446
Référence : 1991, Tris (hydroxymethyl) Phosphonium Oxide (THPO): Acute Toxicity To Rainbow Trout, Data Numbering Code: 9.5.2.1

Numéro de document de l'ARLA : 783447
Référence : 1989, THPS: Acute Toxicity To Bluegill Sunfish. Data Numbering Code: 9.5.2.2

Numéro de document de l'ARLA : 783450
Référence : 1995, Acute Toxicity Of Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphonium Sulphate (THPS) To The Sheepshead Minnow, Cyprinodon Variegates, Under Fow-through Conditions. Data Numbering Code: 9.5.2.4

Numéro de document de l'ARLA : 783452
Référence : 1987, THPS: The Acute Oral Toxicity (LD50) Of DP435 To The Mallard Duck. Data Numbering Code: 9.6.2.2

Numéro de document de l'ARLA : 783453
Référence : 1987, THPS: The Dietary Toxicity (LC50) Of DP435 To The Bobwhite Quail. Data Numbering Code: 9.6.2.4

Numéro de document de l'ARLA : 783454
Référence : 1987, THPS: The Dietary Toxicity (LC50) Of DP435 To The Mallard Duck. Data Numbering Code: 9.6.2.5

Numéro de document de l'ARLA : 783456
Référence : 1989, HPS: Determination Of Its EC50 To Selenastrum Carpricornutum Under Non-Axenic Conditions . Data Numbering Code: 9.8.2

Numéro de document de l'ARLA : 783458
Référence : 1990, Determination Of Environmental Fate Of THPS In Water Treatment Applications. Data Numbering Code: 8.6,9.9 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 783473
Référence : 2001, Tolcide PS75: Lemna Growth Inhibition Test. Data Numbering Code: 9.8.5

Numéro de document de l'ARLA : 908708
Référence : 1995, Revised: 14C THPS : Photodegradation In Sterile,aqueous Solution. Data Numbering Code: 8.2.3.3.2

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA : 908254
Référence : Efficacy And Summary Of Studies, Data Numbering Code: 10.1,10.2.3

Numéro de document de l'ARLA : 908255
Référence : 2004, Description Of Pest Problem, Data Numbering Code: 10.2.2

Numéro de document de l'ARLA : 908256
Référence : 2004, Evaluation Of Tolcide PS75 Performance Against Laboratory Generated Biofilm. Data Numbering Code: 10.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 908257
Référence : 2004, Quantitative Suspension Test Method (qst). Data Numbering Code: 10.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 908258
Référence : 2004, Evaluation Of Tolcide PS75 For Control Of Bacteria In A Cooling Water System. Data Numbering Code: 10.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 908259
Référence : 2004, Performance Of Tolcide PS75 Against Fresh Water Algal Species. Data Numbering Code: 10.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 908260
Référence : 2004, Anti-microbial Performance Of Tolcide. PS75e Under Typical White Water Conditions Using Calmex Isolates. Data Numbering Code: 10.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 908261
Référence : 2004, Anti-microbial Performance Of Tolcide PS75e Under Typical White Water Conditions Using Tipco Isolates, Data Numbering Code: 10.2.3.2

Numéro de document de l'ARLA : 1257939
Référence : 2006, Efficacy And Summary Of Studies.(Confidential Business Information Reference Document), Data Numbering Code: 10.1,10.2.3 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1257940
Référence : 2004, Evaluation Of Tolcide PS75 Performance Against Laboratory Generated Biofilm. Data Numbering Code: 10.2.3.2 Confidential Business Information

Numéro de document de l'ARLA : 1257943
Référence : 2004, Anti-microbial Performance Of Tolcide PS75e Under Typical White Water Using Tipco Isolates, Data Numbering Code: 10.2.3.2 Confidential Business Information

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA : 1440847
Référence : International Programme On Chemical Safety Environmental Health Criteria 89, Formaldehyde. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 1440848
Référence : United Nations Environment Programme International Labour Organization World Health Organization - International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 218, Flame retardants: tris (2-butoxyethyl) phosphate, tris (2-ethylhexyl) phosphate and tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium salts. Data Numbering Code: 4.8

Numéro de document de l'ARLA : 1440849
Référence : 2004, Tetrakishydroxymethylphosphonium Sulfate (thps) 75% Aq. Sol: Acute Inhalation Toxicity (nose Only) Study In The Rat, Data Numbering Code: 4.2.3